

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ
ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ
ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΕΡΜΕΛΙΩΤΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ
ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΠΡΑΛΙΟΥ
ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΜΠΑΓΚΟΣ**

Λαμία, 2014



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗ
ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ**

**ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ
ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΓΙΑ
ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΟΥ ΕΜΦΡΑΓΜΑΤΟΣ
ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΙ ΑΛΛΩΝ
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΚΕΡΜΕΛΙΩΤΗ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ
ΓΕΩΡΓΙΑ ΜΠΡΑΛΙΟΥ
ΠΑΝΤΕΛΗΣ ΜΠΑΓΚΟΣ**

Λαμία, 2014

**Συστηματική ανασκόπηση και κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την
πρόβλεψη του εμφράγματος του μυοκαρδίου και άλλων
καρδιαγγειακών παθήσεων**

Χριστίνα Κερμελιώτη

Εξεταστική Επιτροπή:

Παντελής Μπάγκος, PhD, επίκουρος καθηγητής

Γεωργία Μπράλιου, PhD, διδάσκουσα

Μαρία Αδάμ, PhD, επίκουρος καθηγήτρια

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επίκουρο καθηγητή Παντελή Μπάγκο, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε κατά τη διάρκεια της υλοποίησης της εργασίας. Επίσης ευχαριστώ θερμά τη διδάσκουσα και ερευνήτρια Γεωργία Μπράλιου για τη συνεχή καθοδήγηση που μου προσέφερε. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τις υποψήφιες διδάκτορες Παναγιώτα Κοντού και Νίκη Δήμου για τη βοήθειά τους.

Επίσης, θα ήθελα να απευθύνω τις ευχαριστίες μου στους γιατρούς καρδιολόγους Ιωάννη Θεοδοσίου και Δημήτρη Σοφιανό, για τις συζητήσεις και τις πολύτιμες συμβουλές τους.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερα την οικογένειά μου για την ψυχολογική υποστήριξη και για όλη τη βοήθεια που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	1
Λέξεις κλειδιά	1
ABSTRACT.....	3
Key words	3
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
1. Καρδιά.....	6
1.1 Ανατομία καρδιάς	6
1.2 Φυσιολογία καρδιάς.....	7
1.3 Παθολογία καρδιάς.....	9
1.3.1 Καρδιαγγειακές παθήσεις.....	9
1.3.2 Διάγνωση.....	13
1.4 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών παθήσεων	13
2. Σκοπός της εργασίας	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	19
2.1 Συλλογή δεδομένων	19
2.2 Καταγραφή Δεδομένων.....	20
2.3 Online Εργαλεία	25
2.4 Εκτιμητές κινδύνου	26
2.5 Κατηγοριοποίηση ασθενειών	28
2.6 Κώδικας.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	33
3.1 Ταξινόμηση καρδιαγγειακών νόσων σε τρεις βασικούς φαινοτύπους.....	33
3.2 Καρδιαγγειακά νοσήματα	34
3.2.1 Περιγραφική στατιστική μελετών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα	36
3.2.1.1 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση τους πληθυσμούς.....	37
3.2.1.2 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση την ετερογένεια	38
3.2.1.3 Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη στατιστική μέθοδο	39
ανάλυσης	39
3.2.1.4 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για την ύπαρξη στατιστικού	43
σφάλματος	43

3.2.1.5	Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για το αν υπήρχαν τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων.....	44
3.2.1.6	Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για το αν έγινε αθροιστική μετα-ανάλυση	44
3.2.2	Στατιστική ανάλυση και ιστογράμματα συχνότητων για τις ποσοτικές μεταβλητές για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα.....	45
3.2.3	Διαγραμματική συσχέτιση (Scatter Plot) του Standard Error και Risk Allele Frequency με τον λογάριθμο Odds Ratio για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα	59
3.2.4	Γονίδια, πολυμορφισμοί και ιστογράμματα συχνότητων χρωμοσωμάτων για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα	64
3.2.5	Λειτουργίες των γονιδίων	72
3.2.6	Βιοχημικά μονοπάτια	74
3.2.7	Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών	75
3.2.8	Συνολικός κίνδυνος για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα	78
3.3	Έμφραγμα του μυοκαρδίου	80
3.3.1	Περιγραφική στατιστική μελετών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου ...	81
3.3.2	Στατιστική ανάλυση και ιστογράμματα συχνότητων για τις ποσοτικές μεταβλητές για το έμφραγμα του μυοκαρδίου	83
3.3.3	Διαγραμματική συσχέτιση (Scatter Plot) του Standard Error και Risk Allele Frequency με τον λογάριθμο Odds Ratio για το έμφραγμα του μυοκαρδίου	84
3.3.4	Γονίδια, πολυμορφισμοί και ιστογράμματα συχνότητων χρωμοσωμάτων για το έμφραγμα του	84
3.3.5	Συνολικός κίνδυνος για το έμφραγμα του μυοκαρδίου	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ		91
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ		97

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός- Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τον «νούμερο ένα» παράγοντα θνησιμότητας παγκοσμίως. Στόχος της εργασίας είναι η ανάπτυξη μαθηματικών εργαλείων που θα προβλέπουν την πιθανότητα εκδήλωσης καρδιαγγειακών παθήσεων. Η πρόβλεψη θα πρέπει να βασίζεται καθαρά πάνω στο γονιδιακό προφίλ του εξεταζόμενου ατόμου επειδή αυτό αποτελεί προδιαθεσιακό παράγοντα ο οποίος επομένως είναι μη αναστρέψιμος και όχι στον τρόπο ζωής του.

Μεθοδολογία- Αντλήσαμε δεδομένα από 190 άρθρα αλλά μόνο τα 163 παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα έστω και για ένα μόνο γονίδιο. Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν GWAS, μετα-αναλύσεις, επαλήθευσης, συγκεντρωτικές αναλύσεις και μετα-αναλύσεις GWAS.

Αποτελέσματα- Συνολικά βρέθηκαν 340 γονίδια και 558 πολυμορφισμοί με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με καρδιαγγειακές νόσους. Καταφέραμε να βρούμε τετραπλάσιο περίπου αριθμό γονιδίων σε σχέση με τον αριθμό που χρησιμοποιούν διάφορες εταιρείες για την εκτίμηση των καρδιαγγειακών νόσων. Επιπλέον, κατασκευάσαμε εργαλεία πρόβλεψης για τρεις γενικούς φαινοτύπους καρδιαγγειακών παθήσεων, ενώ τα αποτελέσματά τους διαφοροποιούνται ανάλογα με τον πληθυσμό.

Συμπεράσματα- Στο σύνολο των μελετών που εξετάσαμε, τον μεγαλύτερο κίνδυνο σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα παρουσιάζουν οι λευκοί, ενώ κατ' εξαίρεση στο έμφραγμα τον μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι Ασιάτες. Οι μεικτοί πληθυσμοί παρουσιάζουν επίσης σε όλες τις ασθένειες πολύ υψηλά ποσοστά κινδύνου.

Λέξεις κλειδιά: γενετικός έλεγχος, γονιδιακό προφίλ, πρόβλεψη κινδύνου ασθένειας, γενετικός κίνδυνος, παράγοντας κινδύνου

ABSTRACT

Purpose- Cardiovascular diseases constitute the 'number one' factor of mortality worldwide. The purpose of this work is the development of mathematical tools to predict the likelihood of developing cardiovascular diseases. The prediction should be based purely on the genomic profile of the examined person because this is a pre-disposing factor which therefore is irreversible and not his lifestyle.

Method- We pulled data from 190 articles, but only 163 showed a statistically significant result, even for a single gene. The studies used were GWAS, meta-analyses, replication studies, pooled analyses and GWAS meta-analyses.

Results- Total 340 genes and 558 polymorphisms were statistically significant. We managed to find about four times the number of genes, compared to number used by several companies for the assessment of cardiovascular diseases. In addition, we constructed predictive tools for three general cardiovascular phenotypes. The results differ depending on the population.

Conclusion- Finally, in a set of studies, whites present the highest risk in all cardiovascular diseases, except for the myocardial infarction, where Asians come first. The mixed populations also show a very high risk in all diseases examined.

Key words: genetic testing, genomic profile, disease risk prediction, genetic risk, risk factor

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 – ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν τον «νούμερο ένα» παράγοντα θνησιμότητας παγκοσμίως. Κάθε χρόνο, εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο πεθαίνουν από κάποια πάθηση της καρδιάς. Είναι η μεγαλύτερη αιτία θανάτου και αναπηρίας στις Ηνωμένες Πολιτείες και στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Θεωρούνται νοσήματα πολυπαραγοντικής αιτιολογίας όπου γονιδιακοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και διατροφικούς, για την τελική εμφάνιση της νόσου. Βασικές αιτίες είναι η ανθυγιεινή διατροφή, η καθιστική ζωή χωρίς καθόλου ή με ελλιπή φυσική άσκηση καθώς και το κάπνισμα που αποτελεί σοβαρό αίτιο εμφάνισης μιας τέτοιας πάθησης, το άγχος και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ. Παράλληλα, σημαντική επίδραση φαίνεται να έχουν και άλλες καταστάσεις που σχετίζονται με προβλήματα στην καρδιά. Τέτοιες είναι η υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση), ο σακχαρώδης διαβήτης, οι ασθένειες που αφορούν τα λιπίδια όπως χοληστερόλη (HDL, LDL), τριγλυκερίδια κ.λπ. καθώς και το υπερβολικό βάρος και η παχυσαρκία. Σημαντική επίπτωση φαίνεται να έχουν παράγοντες, όπως οι μολύνσεις του αέρα και γενικά οι αναπνευστικές μολύνσεις, που έχει αποδειχθεί ότι πολλές φορές έχουν συνδεθεί με κίνδυνο για την καρδιά, αλλά και οι λοιμώξεις. Επιπρόσθετο ρίσκο παρουσιάζει και ο αστικός τρόπος ζωής. Μικρότερο, αλλά υπαρκτό κίνδυνο για εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου εμφανίζουν και ασθένειες της στοματικής κοιλότητας όπως, η περιοδοντίτιδα και η ουλίτιδα. Μια άλλη ασθένεια που μπορεί να οδηγήσει σε τέτοιες παθήσεις είναι η ψωρίαση, αλλά σε πολύ μικρότερο ποσοστό. Οι παραπάνω αιτίες είναι πολύ κοινές, αλλά παρόλα αυτά δεν καλύπτουν το σύνολο των παραγόντων που ευθύνονται για όλες τις περιπτώσεις των προβλημάτων στην καρδιά. Σημαντική αιτία εμφάνισης κάποιας καρδιαγγειακής νόσου είναι η κληρονομικότητα. Ως όρος «κληρονομικότητα» εννοείται η γενετική προδιάθεση, δηλαδή η ύπαρξη κάποιου συγγενή –κυρίως πρώτου βαθμού- που πάσχει από τη νόσο. Οι γονιδιακοί παράγοντες αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και άλλους, με αποτέλεσμα να διαμορφώνουν ένα προφίλ με βάση το οποίο, το άτομο εμπίπτει στην ομάδα χαμηλού ή υψηλού κινδύνου.

Το προφίλ αυτό, μπορεί να δημιουργηθεί από πολλά συστήματα αξιολόγησης κινδύνου. Οι περισσότεροι προτιμούν το εργαλείο SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation- Συστηματική εκτίμηση στεφανιαίου κινδύνου), που εκτιμά τον δεκαετή κίνδυνο για οποιαδήποτε αρτηριακή νόσο, γιατί περιλαμβάνει στοιχεία από μεγάλες ευρωπαϊκές ομάδες. Κάποιος ανήκει στην ομάδα υψηλού κινδύνου αν έχει επιβεβαιωμένη καρδιαγγειακή νόσο, διαβήτη, χρόνια νεφρική νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου. Αν κάποιος δεν ανήκει σε αυτήν την ομάδα, τότε χρησιμοποιείται το SCORE ώστε να συνυπολογιστούν οι παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι σε συνδυασμό, μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλό καρδιαγγειακό ρίσκο. Οι

παράγοντες αυτοί είναι το φύλο, η ηλικία, οι καπνιστικές συνήθειες, η συστολική αρτηριακή πίεση και η ολική χοληστερόλη [1].

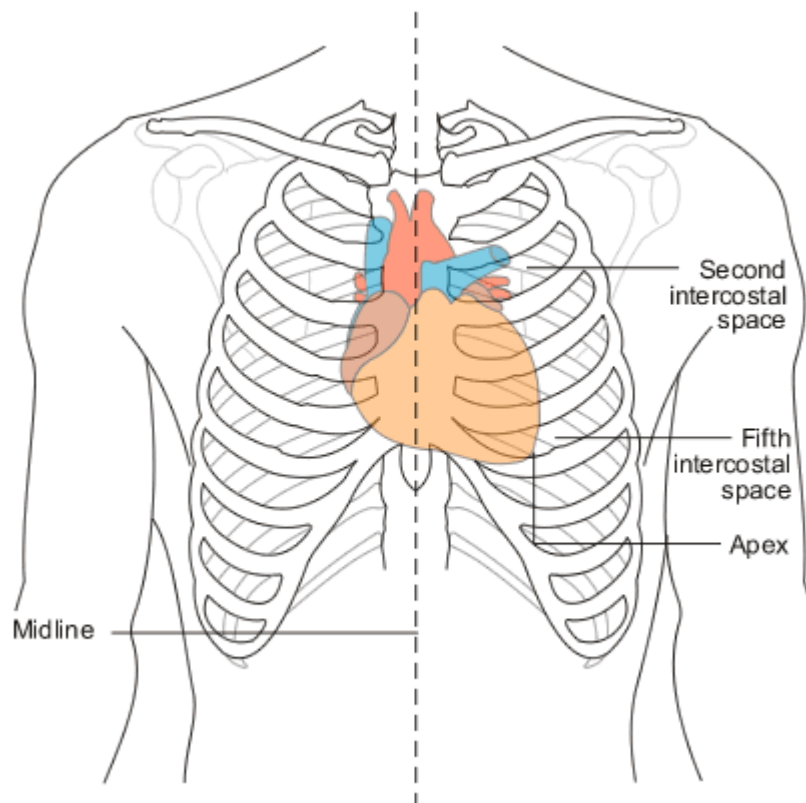
Να σημειωθεί πως δεν εμφανίζουν πρόβλημα στην καρδιά, όλοι όσοι έχουν διαβήτη, νεφρική νόσο ή κάποια άλλη πάθηση, έχουν επικίνδυνο γονιδιακό προφίλ ή εκτίθενται σε άσχημες περιβαλλοντικές συνθήκες [2].

1. Καρδιά

Η καρδιά είναι το πιο σημαντικό ζωτικό όργανο μιας και είναι αυτή που τροφοδοτεί με αίμα τα υπόλοιπα όργανα. Λειτουργεί σα μια αντλία που συστέλλεται και διαστέλλεται. Κατά τη διαστολή η καρδιά μαζεύει αίμα και κατά τη συστολή στέλνει το αίμα στο σώμα. Στη συστολή η αρτηριακή πίεση φτάνει το μέγιστο της τιμής της (συστολική πίεση), ενώ κατά τη διαστολή φτάνει το ελάχιστο (διαστολική) [3, 4].

1.1 Ανατομία καρδιάς

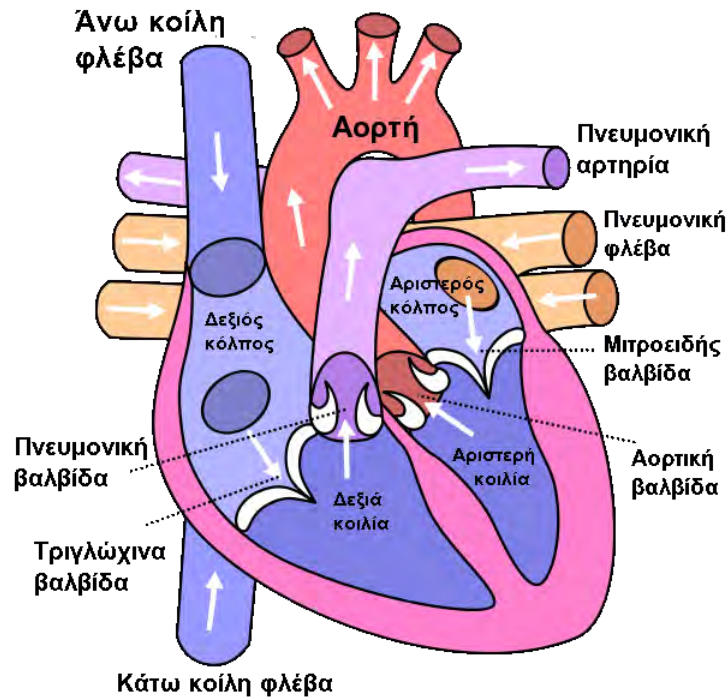
Η καρδιά είναι ένας μυς στο μέγεθος μιας μεγάλης γροθιάς που βρίσκεται ανάμεσα στους πνεύμονες και κεντροαριστερά κάτω από τον θώρακα (Εικόνα 1.1). Αποτελείται από τέσσερις κοιλότητες, δύο κόλπους και δύο κοιλίες και περιβάλλεται από έναν σάκο, το περικάρδιο (Εικόνα 1.2). Χωρίζεται σε τρία στρώματα: το εξωτερικό που λέγεται επικάρδιο, το ενδιάμεσο που ονομάζεται μυοκάρδιο και το εσωτερικό που ονομάζεται ενδοκάρδιο. Έχει τέσσερις βαλβίδες που επιτρέπουν τη ροή του αίματος προς μία και μόνο κατεύθυνση. Αυτές είναι η τριγλώχινα, η πνευμονική, η μιτροειδής και η αορτική [5-7].



Εικόνα 1.1: Η καρδιά σε σχέση με τον θώρακα, Πανεπιστήμιο του Nottingham [8]

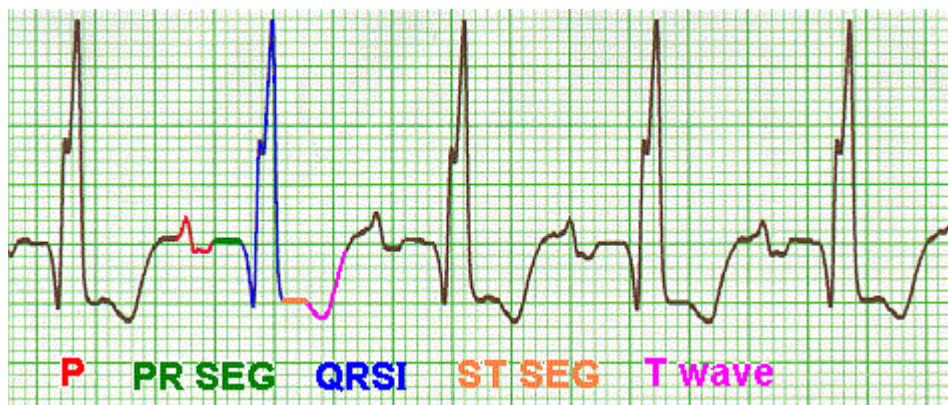
1.2 Φυσιολογία καρδιάς

Η καρδιά όπως αναφέρθηκε λειτουργεί σα μια αντλία που συστέλλεται και διαστέλλεται με σκοπό να στέλνει αίμα στο υπόλοιπο σώμα για τις λειτουργίες του. Η διάρκεια από το τέλος μιας συστολής μέχρι το τέλος της επόμενης ονομάζεται καρδιακός κύκλος. Η κυκλοφορία του αίματος γίνεται ανάλογα με τη διαδρομή που επιτρέπουν οι βαλβίδες και μέσω της αορτής και της πνευμονικής αρτηρίας. Η αορτική βαλβίδα επιτρέπει τη ροή ανάμεσα στην αριστερή κοιλία και στην αορτή, η πνευμονική ανάμεσα στη δεξιά κοιλία και στην πνευμονική αρτηρία. Η τριγλώχινα βαλβίδα επιτρέπει την κίνηση του αίματος ανάμεσα από τον δεξιό κόλπο και τη δεξιά κοιλία και τέλος η μιτροειδής βαλβίδα ή αλλιώς διγλώχινα, επιτρέπει τη ροή ανάμεσα από τον αριστερό κόλπο και την αριστερή κοιλία. Οι κόλποι βρίσκονται στο επάνω μέρος της καρδιάς και έχουν λεπτότερα τοιχώματα από τις κοιλίες, οι οποίες βρίσκονται στο κάτω μέρος της, και έχουν παχύτερα τοιχώματα επειδή τους ασκείται περισσότερη πίεση αφού στέλνουν το αίμα σε μεγαλύτερη απόσταση (Εικόνα 1.3) [9].



Εικόνα 1.2: Η ανατομία της καρδιάς [10]

Στην Εικόνα 1.3 φαίνονται τα βασικά τμήματα του καρδιακού παλμού.



Εικόνα 1.3: Ηλεκτροκαρδιογράφημα [11]

- *P-wave*: Το κύμα P είναι το πρώτο κύμα του φυσιολογικού καρδιακού παλμού και αντιπροσωπεύει την κολπική εκπόλωση.
- *PR Segment*: Αυτό είναι το επίπεδο τμήμα της γραμμής του παλμού που βρίσκεται μετά το κύμα P και καταλήγει πριν την κοιλιακή εκπόλωση.
- *QRS Interval*: Το διάστημα QRS είναι το μέτρο του χρόνου πριν από το κύμα Q και σε μια φυσιολογική καρδιά ενήλικα, διαρκεί 0,06-0,11 δευτερόλεπτα. Η μέτρηση αυτή βοηθάει σε διάφορες διαγνώσεις.
- *ST Segment*: Αυτό το τμήμα είναι μια σχετικά ήσυχη ηλεκτρικά περιοχή που διαρκεί 0.08-0.12 δευτερόλεπτα.
- *T-wave*: Το κύμα Ta αντιπροσωπεύει την κοιλιακή επαναπόλωση [12].

1.3 Παθολογία καρδιάς

1.3.1 Καρδιαγγειακές παθήσεις

1.3.1.1 Αθηροσκληρωτική καρδιακή νόσος (atherosclerotic heart disease)

Η πιο κοινή πάθηση της καρδιάς είναι η στεφανιαία νόσος (Coronary Heart Disease-CHD ή Coronary Artery Disease-CAD). Η στεφανιαία νόσος δημιουργείται όταν μέσα στις στεφανιαίες αρτηρίες αρχίζει σιγά-σιγά και συγκεντρώνεται μια μαλακή, κηρώδης ουσία η οποία αποτελείται από λιπαρά συστατικά, όπως χοληστερόλη και προϊόντα ασβεστίου, γνωστή ως αθηροσκληρωτική πλάκα (atherosclerotic plaque-plak). Οι στεφανιαίες αρτηρίες είναι υπεύθυνες για την παροχή του καρδιακού μυός με οξυγονωμένο αίμα και άλλα θρεπτικά συστατικά. Όταν η πλάκα συσσωρεύεται στα εσωτερικά τοιχώματα των στεφανιαίων αρτηριών, μπορεί να σκληρύνει ή να στενέψει τη διάμετρο τους και έτσι εμποδίζεται η ροή των θρεπτικών συστατικών και του οξυγονωμένου αίματος, με αποτέλεσμα ο καρδιακός μυς να μην προμηθεύεται όλα όσα χρειάζεται για την ορθή λειτουργία του. Μπορεί επίσης η πλάκα να δημιουργήσει θρόμβο, ο οποίος αν είναι μεγάλος, εμποδίζει ή μπλοκάρει εντελώς τη ροή με την ίδια κατάληξη. Το επόμενο βήμα είναι οι πόνοι στο στήθος (chest pains) και μετά το έμφραγμα. Αν δε λυθεί άμεσα το πρόβλημα, η κατάσταση του μυός χειροτερεύει και αργοπεθαίνει. Αν ο ασθενής δε λάβει γρήγορα την απαραίτητη θεραπεία, θα υποστεί μόνιμα καρδιακά προβλήματα ή και σε πιο προχωρημένες περιπτώσεις, θάνατο. Συνοπτικά η στεφανιαία νόσος ή αλλιώς αρτηριακή σκλήρυνση μπορεί να οδηγήσει στη μη καλή λειτουργία της καρδιάς, δηλαδή να μη χτυπάει σωστά και να μη δίνει το αίμα που χρειάζεται το σώμα για τις λειτουργίες του, ή σε αρρυθμίες, δηλαδή προβλήματα με τον καρδιακό παλμό. Πολλές φορές η συσσώρευση πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες είναι αργή και μπορεί να πάρει χρόνια για να αντληφθεί κάποιος τη στεφανιαία νόσο. Γενικά, οι άντρες έχουν αρκετά περισσότερες πιθανότητες να προσβληθούν από κάποια ασθένεια της καρδιάς, σε σχέση με τις γυναίκες. Επίσης διαφέρει και το ηλικιακό όριο, με τους άντρες να εμφανίζουν νωρίτερα την ασθένεια [13, 14].

1.3.1.2 Πρώιμη εμφάνιση αθηροσκληρωτικής νόσου (early onset CAD-CHD)

Όπως είναι προφανές, η πρώιμη εμφάνιση στεφανιαίας νόσου αφορά άτομα μικρότερα σε ηλικία από τον μέσο όρο. Μια συνήθης ηλικία για τους άντρες είναι κοντά στα 40-60 τους χρόνια ενώ για τις γυναίκες λίγο παραπάνω. Όταν η ασθένεια εμφανιστεί νωρίτερα από αυτό το όριο, τότε μιλάμε για πρώιμη εμφάνιση της νόσου. Η κληρονομικότητα της ασθένειας είναι πολύ πιο έντονη στην πρώιμη εμφάνιση, παρά στις συνηθισμένες ηλικίες και αυτός είναι και ο βασικότερος λόγος που η πρώιμη εμφάνιση αποτελεί περισσότερο αντικείμενο μελέτης για γενετική ανάλυση [15-17].

1.3.1.3 Στεφανιαία Αθηροσκλήρωση (coronary atherosclerosis)

Στεφανιαία Αθηροσκλήρωση ονομάζεται η συσσώρευση αθηροσκληρωτικής πλάκας στο εσωτερικό των καρδιακών αρτηριών. Αν η συσσώρευση είναι τόσο μεγάλη και μειωθεί η ελαστικότητα των τοιχωμάτων, στενεύει η διάμετρος της αρτηρίας (coronary artery stenosis), εμποδίζεται το αίμα, προκαλείται στεφανιαία νόσος και αποτελεί κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου [18].

1.3.1.4 Αθηροθρόμβωση (atherothrombosis)

Η Αθηροθρόμβωση αποτελεί μια συνέπεια της αθηροσκλήρωσης. Κατά τη διάρκεια που το αίμα περνά μέσα από μια αρτηρία που έχει συσσωρευμένη πλάκα στα τοιχώματά της, ασκείται πίεση και πολλές φορές δημιουργείται θρόμβος. Αν ο θρόμβος αυτός δε διαλυθεί και συνεχίζει να εμποδίζει τη ροή του οξυγονωμένου αίματος, υπάρχει μεγάλη πιθανότητα να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου ή και εγκεφαλικό επεισόδιο [19-21] [22, 23].

1.3.1.5 Ασβεστοποίηση των στεφανιαίων αρτηριών- Coronary artery calcification (CAC)

Είναι η παρουσία ασβεστίου στις καρδιακές αρτηρίες. Αποτελεί δείκτη πρόγνωσης για στεφανιαία νόσο [24].

1.3.1.6 Στένωση των στεφανιαίων αρτηριών (coronary artery stenosis)

Όταν μια καρδιακή αρτηρία στενεύει ή μπλοκάρει εντελώς από λιπαρές συνήθως ουσίες [25].

1.3.1.7 Επαναστένωση των στεφανιαίων αρτηριών (coronary artery restenosis)

Όταν στενεύουν οι στεφανιαίες αρτηρίες γίνονται επεμβάσεις για να διορθωθεί το πρόβλημα. Παρόλα αυτά πολλές φορές οι αρτηρίες ξαναστενεύουν οπότε μιλάμε για Επαναστένωση [26, 27].

1.3.1.8 Θρόμβωση του stent (stent thrombosis)

Κατά τη διάρκεια της διαδερμικής στεφανιαίας παρέμβασης, μέσα στη βουλωμένη αρτηρία εισέρχεται ένας σωλήνας με σκοπό να βοηθάει τη ροή του αίματος. Αυτός ο σωλήνας ονομάζεται stent. Για θρόμβωση του stent μιλάμε όταν βουλώνει και αυτό από θρόμβους [28, 29].

1.3.1.9 Έμφραγμα του μυοκαρδίου (myocardial infarction-MI)

Η σημαντικότερη επιπλοκή της στεφανιαίας νόσου είναι ίσως το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Όταν ένα από τα αιμοφόρα αγγεία ή κάποια από τις διακλαδώσεις τους μπλοκάρει, η καρδιά σταματά να οξυγονώνεται και σιγά- σιγά αυτό το μέρος της νεκρώνεται. Όσο πιο μεγάλο είναι το μπλοκαρισμένο αγγείο, τόσο πιο μεγάλο είναι και το μέρος της καρδιάς που θα υποστεί βλάβη [30, 31].

1.3.1.10 Πρώιμο έμφραγμα του μυοκαρδίου (early onset MI)

Όταν ο ασθενής είναι σε μικρότερη ηλικία από αυτή του μέσου όρου εμφάνισης των περιστατικών. Ακριβώς επειδή εμφανίζεται πρόωρα και δεν επηρεάζεται από ηλικιακούς παράγοντες, παίζει πιο σημαντικό ρόλο όσον αφορά την κληρονομικότητα.

1.3.1.11 Καρδιακό νόσημα ή καρδιαγγειακή ασθένεια (heart disease or cardiovascular disease-CVD)

Μιλώντας για καρδιακό νόσημα αναφερόμαστε σε ένα σύνολο ασθενειών που επηρεάζουν την ορθή λειτουργία της καρδιάς και των αιμοφόρων αγγείων. Ενδεικτικά, κάποιες ασθένειες είναι η στεφανιαία νόσος, η αθηροσκλήρωση, κάποιο πρόβλημα στις βαλβίδες της καρδιάς ή και σε ολόκληρο τον καρδιακό μυ, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα στενά ή και εντελώς μπλοκαρισμένα αγγεία, οι αρρυθμίες, η καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ. [32-34].

1.3.1.12 Χρόνια Καρδιακή ανεπάρκεια (Congestive heart failure)

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι μια κατάσταση κατά την οποία η καρδιά σταματά να χτυπά φυσιολογικά. Τα τοιχώματα της είναι πολύ πιο αδύναμα και δε μπορούν να παρέχουν στο υπόλοιπο σώμα το αίμα που χρειάζεται για τις ανάγκες του. Είναι μια σοβαρή κατάσταση που χρήζει ιατρικής βοήθειας. Εκατομμύρια άνθρωποι στον κόσμο πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια [35, 36].

1.3.1.13 Σοβαρά δυσμενή καρδιαγγειακά περιστατικά (Major adverse cardiovascular event-MACE)

Το σύνολο των σοβαρών καρδιαγγειακών ασθενειών όπως στεφανιαία νόσος, εγκεφαλικό, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.λπ. (Αν οι ασθένειες εκδηλωθούν νωρίτερα από τον αναμενόμενο μέσο όρο- early MACE) [37].

1.3.1.14 Κοιλιακή μαρμαρυγή (ventricular fibrillation & flutter)

Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι ένα είδος αρρυθμίας. Οι κοιλίες της καρδιάς δε συστέλλονται με φυσιολογικό ρυθμό με αποτέλεσμα να μην κυκλοφορεί σωστά το αίμα. Είναι μια επείγουσα κατάσταση που σε λίγα δευτερόλεπτα μπορεί να σταματήσει τη λειτουργία της καρδιάς. Ελέγχεται μέσω ηλεκτροκαρδιογραφήματος [9].

1.3.1.15 Αιφνίδια καρδιακή ανακοπή (sudden cardiac arrest)

Είναι διαφορετική κατάσταση από το έμφραγμα του μυοκαρδίου αλλά μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκειά του. Στην ανακοπή ουσιαστικά δυσλειτουργεί το ηλεκτρικό σύστημα της καρδιάς και οι παλμοί της αλλάζουν ρυθμό. Το αποτέλεσμα είναι σιγά-σιγά η καρδιά να σταματά να χτυπά και να μη στέλνει αίμα στα ζωτικά όργανα και στον εγκέφαλο. Ο ασθενής σταδιακά χάνει τις αισθήσεις του και αν δεν του δοθεί άμεσα θεραπεία, πεθαίνει [8].

1.3.1.16 Καρδιακός ή καρδιαγγειακός θάνατος (cardiac death)

Οι παράγοντες που αναφέρονται παραπάνω ως υπεύθυνοι για την στεφανιαία νόσο, ευθύνονται κατ' επέκταση και για τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (ηλικία, φύλο, αρτηριακή πίεση, χοληστερόλη, δείκτης μάζας σώματος, αρρυθμίες κ.τ.λ.). Αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό τέτοιου ξαφνικού θανάτου, οι πιθανότητες εμφάνισης είναι περισσότερες. Από τη στιγμή που θα γίνουν αντιληπτά τα συμπτώματα, ο καρδιακός θάνατος επέρχεται πολύ γρήγορα. Στον άρρυθμο καρδιακό θάνατο, η καρδιά δε χτυπάει με τον καθιερωμένο τη ρυθμό. Ο ξαφνικός άρρυθμος καρδιακός θάνατος μπορεί να συμβεί ακόμα και σε άτομα τα οποία δεν έχουν διαγνωσθεί με κάποια καρδιαγγειακή πάθηση αλλά και σε άτομα μικρότερης ηλικίας. Αυτό τον διαχωρίζει από τον απλό καρδιακό θάνατο [6].

1.3.1.17 Νόσος μικρών αγγείων (small vessel disease)

Είναι η νόσος στην οποία τα μικρά αγγεία και οι μικρές αρτηρίες έχουν υποστεί στένωση. Πολλές φορές επηρεάζει και τα μικρά στεφανιαία αγγεία και τις μικρές στεφανιαίες αρτηρίες [38].

1.3.1.18 Νόσος μεγάλων αγγείων (large vessel disease)

Είναι η νόσος στην οποία τα μεγάλα αγγεία και οι μεγάλες αρτηρίες έχουν υποστεί στένωση. Πολλές φορές επηρεάζει και τα μεγάλα στεφανιαία αγγεία, την αορτή και τις μεγάλες αρτηρίες στα άκρα και στον εγκέφαλο [39].

1.3.1.19 Ευάλωτη πλάκα (vulnerable plaque)

Μια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία ευάλωτης πλάκας. Αυτό το είδος πλάκας δε διογκώνεται προς τα έξω και δε μπλοκάρει τη ροή του αίματος, αλλά βρίσκεται μέσα στην αρτηρία. Αποτελείται από έναν μεγάλο αριθμό από φλεγμονώδη κύτταρα και οδηγεί σε οξεία στεφανιαία επεισόδια. Το μεγαλύτερο ποσοστό των καρδιαγγειακών παθήσεων οφείλεται στην ευάλωτη πλάκα [40, 41].

1.3.1.20 Περιφερική αρτηριακή νόσος (peripheral artery disease-PAD)

Όταν συσσωρεύεται πλάκα στο εσωτερικό των αρτηριών που μεταφέρουν αίμα στα διάφορα όργανα του σώματος όπως τα άκρα, ο εγκέφαλος, η λεκάνη κ.λπ. προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους και αυξάνει τον κίνδυνο για εγκεφαλικό, έμφραγμα ακόμη και θνησιμότητα [42-44].

1.3.1.21 Νόσος Kawasaki (Kawasaki disease)

Η νόσος Kawasaki είναι μια αγγειίτιδα (φλεγμονή στα αγγεία) που προσβάλλει κατά βάση παιδιά ηλικίας μέχρι πέντε ετών. Προσβάλλει όλα τα αγγεία και όταν επηρεαστούν οι στεφανιαίες αρτηρίες, δημιουργεί σοβαρά προβλήματα όπως αρρυθμίες κ.λπ. [45-47].

1.3.1.22 Πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας - Carotid intima-media thickness (CIMT)

Πρόκειται για την αύξηση του πάχους του εσωτερικού χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας συνήθως από αθηροσκληρωτική πλάκα. Ελέγχεται από το carotid intima-media thickness test. Το πάχος παραπάνω του φυσιολογικού αποτελεί κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις. Έχει επίσης μεγάλο βαθμό κληρονομικότητας [48, 49].

1.3.1.23 Κοιλιακό Αορτικό Ανεύρυσμα (abdominal aortic aneurysm-AAA)

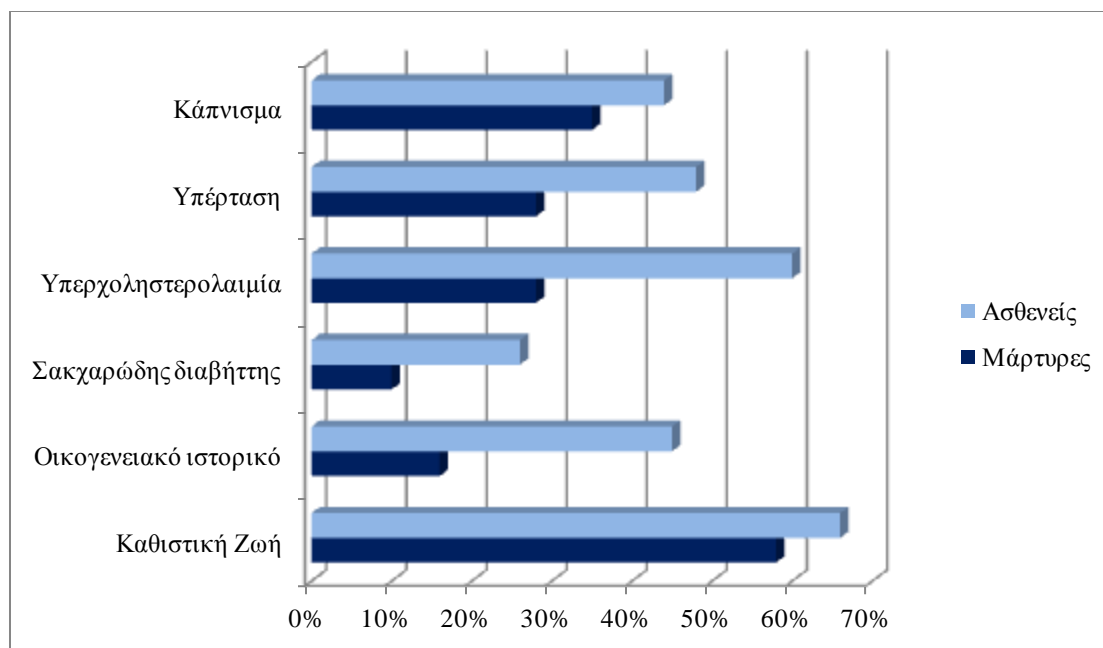
Όταν σε ένα σημείο της αορτής υπάρχει διόγκωση, μεγαλύτερη του 50% της φυσιολογικής διαμέτρου. Συνήθως αυτές οι διογκώσεις βρίσκονται γύρω από τα νεφρά. Το ανεύρυσμα ευθύνεται για χιλιάδες θανάτους παγκοσμίως και είναι εν μέρει κληρονομικό [50, 51].

1.3.2 Διάγνωση

Η βασική μέθοδος διάγνωσης είναι η στεφανιογραφία. Η στεφανιογραφία είναι μια εξέταση που μας επιτρέπει να λάβουμε μια συνολική Εικόνα της καρδιακής ανατομίας με σκοπό να αξιολογήσουμε την κατάσταση λειτουργίας του καρδιακού μυ αλλά και των αιμοφόρων αγγείων. Μας δίνει τη δυνατότητα να αντιληφθούμε με μεγάλη ακρίβεια το στάδιο της καρδιακής νόσου, όπου αυτή υφίσταται. Συνήθως χρησιμοποιείται σε άτομα που έχουν ήδη διαγνωσθεί με κάποια καρδιαγγειακή ασθένεια. Η εξέταση γίνεται με τη βοήθεια ακτινών-X, μιας σκιαγραφικής ουσίας που περνά μέσα από τις καρδιακές αρτηρίες και γενικά από τα αιμοφόρα αγγεία και μιας μικρής κάμερας. Γίνεται με τοπική αναισθησία και ένας μικρός καθετήρας περνάει μέσα από μία αρτηρία της καρδιάς. Σκοπό έχει να ελέγξει αν τα αγγεία έχουν στενέψει ή αν έχουν μπλοκάρει. Ο επιστημονικός όρος της εξέτασης είναι καρδιακός καθετηριασμός (cardiac catheterization) [52-54].

1.4 Επιδημιολογία καρδιαγγειακών παθήσεων

Ετησίως, εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν εξαιτίας μιας καρδιαγγειακής νόσου, τόσο στον αναπτυσσόμενο όσο και στον αναπτυγμένο κόσμο. Όπως πολλές μελέτες δείχνουν, οι παράγοντες κινδύνου συνδέονται άμεσα με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, όπως οι διατροφικές συνήθειες, το κάπνισμα, η ανεπαρκής φυσική άσκηση κ.λπ. που ανήκουν στους αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου. Σημαντικός παράγοντας όμως, είναι και ο γονιδιακός επειδή είναι και ο μη αναστρέψιμος. Στην Εικόνα 1.4 φαίνεται η καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά ηλικία στην Ευρώπη. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας οφείλεται στην καθιστική ζωή και για τους ασθενείς και για τους μάρτυρες.



Εικόνα 1.4: Τυποποιημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα κατά ηλικία στην Ευρώπη (μελέτη CARDIO2000) [55]

Οι θάνατοι ανέρχονται σε χιλιάδες το χρόνο και είναι περισσότεροι από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια. Σύμφωνα με το κέντρο ελέγχου ασθενειών και πρόληψης, οι κύριες αιτίες θανάτου για το 2010 και ο αριθμός των νεκρών, βρίσκονται στον παρακάτω Πίνακα (Πίνακας 1.1).

Πίνακας 1.1: Αιτίες και αριθμός θανάτων το 2010 [56]

Ασθένεια	Αριθμός θανάτων
Καρδιοπάθεια	597689
Καρκίνος	574743
Χρόνια νόσος του κατώτερου αναπνευστικού	138080
Εγκεφαλικό (καρδιαγγειακές παθήσεις)	129476
Ατυχήματα (Ακούσιοι τραυματισμοί)	120859
Νόσος Alzheimer	83494
Διαβήτης	69071
Παθήσεις των νεφρών	50476
Γρίπη και πνευμονία	50097
Αυτοτραυματισμός	38364

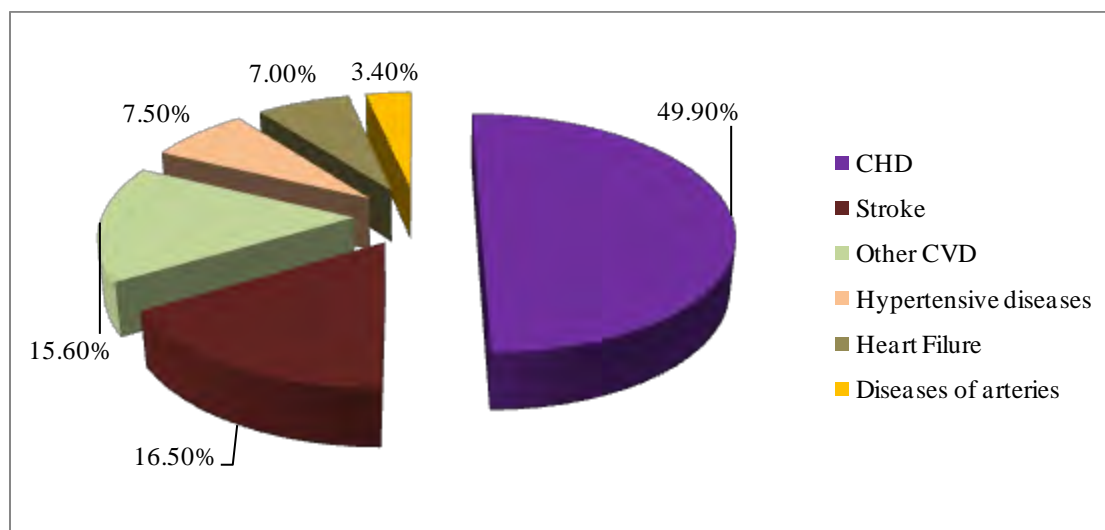
Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.1, οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι μαζί με τον καρκίνο στην πρώτη και δεύτερη θέση αντίστοιχα. Αυτό συνεπάγεται και αυξημένο κόστος σε σχέση με τα άλλα νοσήματα. Το κόστος κάποιων παθήσεων σύμφωνα με το εθνικό Ινστιτούτο καρδιάς, πνευμόνων και αίματος στις ΗΠΑ το έτος 2007 αναγράφεται στον Πίνακα 1.2. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα βρίσκονται στην πρώτη θέση των εξόδων με σχεδόν τέσσερις φορές περισσότερα έξοδα από τις παθήσεις των

πνευμόνων και περίπου τριάντα φορές περισσότερα από τις ασθένειες του αίματος. Από το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων, στην πρώτη θέση εξόδων ετησίως έρχονται τα νοσήματα που αφορούν ξεκάθαρα την καρδιά και έπειτα το εγκεφαλικό, που είναι και αυτό κομμάτι των καρδιαγγειακών νόσων.

Πίνακας 1.2: Οικονομικό κόστος παθήσεων του πνεύμονα, του αίματος και καρδιαγγειακών, Η.Π.Α. 2007 [57]

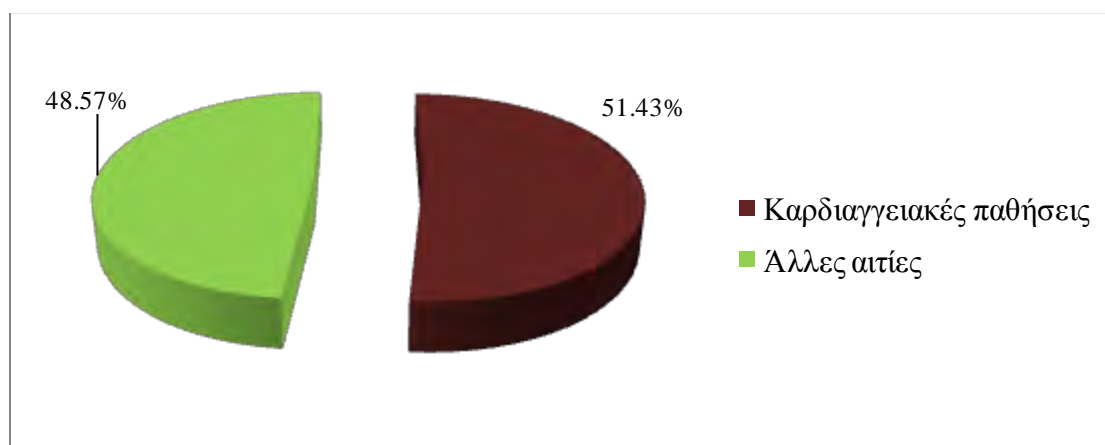
ΑΣΘΕΝΕΙΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ (δισεκατομμύρια δολάρια)
1.Σύνολο καρδιαγγειακών παθήσεων - Total CVD	431.8
Καρδιοπάθεια - Heart disease	277.1
Στεφανιαία νόσος - Coronary	151.6
Καρδιακή Ανεπάρκεια - Heart failure	33.2
Εγκεφαλικό - Stroke	62.7
Υπέρταση - Hypertensive disease	66.4
2.Επιλεγμένες ασθένειες των πνευμόνων - Selected lung diseases	153.6
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) – Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	42.6
Άσθμα – Asthma	19.7
3.Επιλεγμένες ασθένειες αίματος - Selected blood diseases	13.8
Αναμία - Anemias	8.5

Η πιο κοινή νόσος της καρδιάς είναι η στεφανιαία. Αποτελεί την πρώτη αιτία θνησιμότητας ανάμεσα στις καρδιαγγειακές παθήσεις με ποσοστό στις Ηνωμένες Πολιτείες περίπου 50%, ακολουθεί το εγκεφαλικό επεισόδιο με ποσοστό 16,5%, άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις, υπερτασικές ασθένειες, καρδιακή ανεπάρκεια και τέλος, παθήσεις των αρτηριών. Τα αντίστοιχα ποσοστά φαίνονται και στην Εικόνα 1.5 Το σύνολο των θανάτων είναι 811940 (100%), συμπεριλαμβάνοντας 3415 θανάτους από συγγενείς ανωμαλίες καρδιαγγειακών παθήσεων [57].

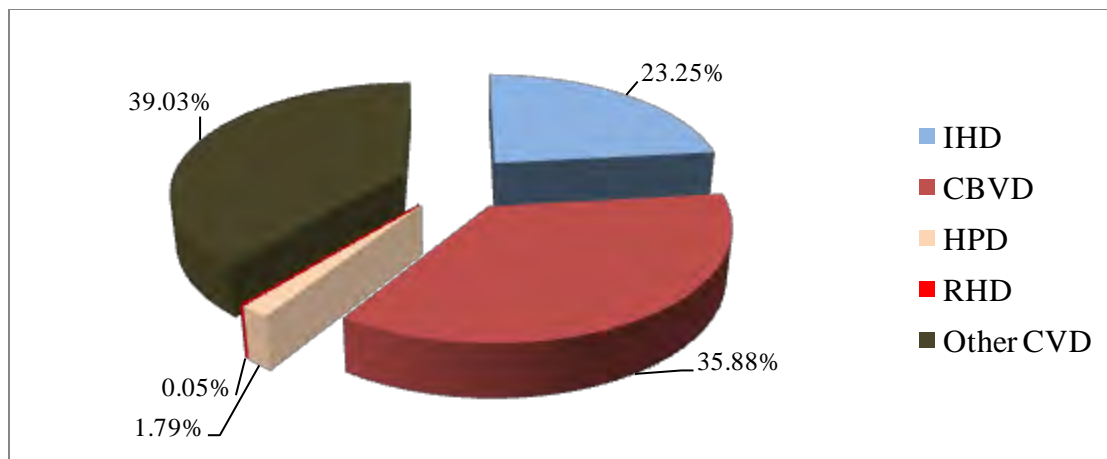


Εικόνα 1.5: Θάνατοι από καρδιαγγειακές παθήσεις (% ανά γκρουπ, ΗΠΑ 2008) [57]

Στον ελληνικό χώρο, τα ποσοστά παραμένουν υψηλά και φέρνουν πάλι τις καρδιαγγειακές παθήσεις πρώτες σε αιτία θανάτου (Εικόνα 1.6) με πρώτη νόσο σε ποσοστό θνησιμότητας, την ισχαιμική καρδιακή νόσο (Εικόνα 1.7) [58].



Εικόνα 1.6: Αιτίες θνησιμότητας, Ελλάδα 1998 [58]



Εικόνα 1.7: Καρδιαγγειακές παθήσεις, Ελλάδα 1998 [58]

CVD: cardiovascular diseases – καρδιαγγειακές παθήσεις

IHD: ischemic heart diseases – ισχαιμικές καρδιοπάθειες

CBVD: cerebrovascular diseases – αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα

HPD: hypertensive diseases – υπερτασικές ασθένειες

RHD: chronic rheumatic heart diseases – χρόνιες ρευματικές καρδιακές παθήσεις

2. Σκοπός της εργασίας

Σκοπός της εργασίας είναι να συνδυάσει και να αξιολογήσει τα γενετικά δεδομένα, που συνεχώς συσσωρεύονται, με σαφή, μαθηματικά εδραιωμένο τρόπο ώστε να παρέχεται μια αξιόπιστη, ακριβής και εύχρηστη μέθοδος εκτίμησης για τον κίνδυνο μιας καρδιαγγειακής ασθένειας. Οι καρδιαγγειακές παθήσεις επηρεάζονται από γονιδιακούς αλλά και εξωτερικούς παράγοντες. Η εργασία αφορά τους γονιδιακούς παράγοντες που επηρεάζουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις και ελέγχει τη συσχέτιση μεταξύ του γονιδιώματος και της νόσου. Οι γονιδιακοί παράγοντες είναι μη αναστρέψιμοι. Η μεγάλη σημασία της μελέτης αυτής είναι ότι γνωρίζοντας κάποιος αν έχει τα γονίδια που επηρεάζουν τη νόσο, μπορεί να καθορίσει τον τρόπο ζωής του και να τον βελτιώσει. Το να μάθει κάποιος αν έχει πολυμορφισμούς κινδύνου σε κάποια ή όλα τα γονίδια που επηρεάζουν τη νόσο, μπορεί πλέον να γίνει από πολύ μικρή ηλικία. Αυτό θα του επιτρέψει να ρυθμίσει τους αναστρέψιμους παράγοντες, με σκοπό να αποτρέψει την εμφάνιση της νόσου. Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη προέρχονται από ευρυγονιδιωμιακές μελέτες και μετα-ανάλυσεις. Με τη χρήση αυτών των δεδομένων κατασκευάστηκε ένα μαθηματικό μοντέλο που θα βοηθάει στην πρόβλεψη καρδιαγγειακών παθήσεων σε γονιδιακό επίπεδο. Πρακτικά, ανάλογα με το γονιδίωμα του καθενός, θα υπολογίζεται η πιθανότητα προσβολής από κάποια καρδιαγγειακή νόσο. Ένα τέτοιο μοντέλο είναι σαφές ότι θα βοηθήσει πολύ στις ιατρικές μελέτες. Διάφορες εταιρείες που δραστηριοποιούνται στον χώρο της πρόβλεψης πολυπαραγοντικών ασθενειών, όπως είναι και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, έχουν βρει κάποια γονίδια που συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου. Στόχος μας ήταν να βρούμε ακόμα περισσότερα, ώστε τα αποτελέσματα να είναι πιο σωστά και πιο πλήρη. Στόχος της μελέτης αυτής είναι να δώσει λεπτομερώς τις πιθανότητες που έχει ένα άτομο να νοσήσει από μία πάθηση της καρδιάς. Η πιθανότητα είναι διαφορετική για κάθε μία από τις κατηγορίες παθήσεων, αλλά και για κάθε ξεχωριστό πληθυσμό, πράγμα που διαφοροποιεί τη μελέτη μας σε σχέση με παλιότερες μελέτες και δείχνει τη βελτιωμένη προσέγγιση μας στις προβλέψεις. Μια τέτοια ανάλυση που περιέχει έναν τόσο μεγάλο όγκο δεδομένων και παρέχει αξιόπιστα αποτελέσματα για την πρόβλεψη καρδιαγγειακών παθήσεων, μπορεί να συνεισφέρει σε πολύ μεγάλο βαθμό στην ιατρική έρευνα, να βοηθήσει στον έλεγχο της νόσου και να μειώσει σημαντικά τον αριθμό των ανθρώπων που αγνοούν την πιθανότητα να νοσήσουν.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 – ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Συλλογή δεδομένων

Έγινε αναζήτηση στη βάση δεδομένων PubMed με τους παρακάτω όρους – κλειδιά : (myocardial infarction OR MI OR coronary artery disease OR CAD OR coronary heart disease) AND ("GWAS" OR "genome-wide association" OR "genome wide association" OR meta-analysis OR "collaborative analysis" OR "pooled analysis" OR "pooled analyses" OR "individual-level data" OR "individual-level" OR "individual patients data" OR "individual data" OR "individual patients data" OR "individual patient data") AND (polymorphism OR mutant OR mutation OR variant OR allele OR gene).

Από τα άρθρα που ανακτήσαμε από τη βάση δεδομένων PubMed, τα περισσότερα απορρίφθηκαν από τη μελέτη μας. Οι κατηγορίες των άρθρων που απορρίφθηκαν δίνονται παρακάτω:

- Μελέτες για ζώα (animal studies)
- Μελέτες για την επίδραση φαρμάκων
- Μελέτες για άλλες ασθένειες
- Συστηματικές ανασκοπήσεις (review studies)
- Προοπτικές μελέτες (prospective studies)
- Μελέτες ασθενών- μαρτύρων (case-control studies)

Από τις συνολικές μελέτες, αυτές που επιλέξαμε για τη μελέτη μας ήταν οι πιο αξιόπιστες και ανήκουν στις παρακάτω κατηγορίες:

1. Ευρυγονιδιωματικές μελέτες (genome wide association studies-GWAS)
2. Μελέτες επαλήθευσης (replication studies-GWAS)
3. Συγκεντρωτικές αναλύσεις (Pooled analysis)
4. Μετα-αναλύσεις (meta-analysis-GAS)
5. Μετα-αναλύσεις από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (meta-analysis-GWAS)

1. Ευρυγονιδιωματικές μελέτες (genome wide association studies-GWAS)

Οι μελέτες αυτές εξετάζουν αν οι γενετικές παραλλαγές στα διάφορα άτομα σχετίζονται με κάποιο χαρακτηριστικό και πιο συγκεκριμένα εξετάζουν τη σχέση μεταξύ κάποιου πολυμορφισμού και κάποιας ασθένειας. Σαρώνεται ολόκληρο το γονιδίωμα και ελέγχονται χιλιάδες πολυμορφισμοί. Τα αποτελέσματα προέρχονται από τη σύγκριση του DNA δυο ομάδων, όπου η μια αποτελείται από άτομα που έχουν την ασθένεια- ασθενείς (cases) και η άλλη από αυτούς που δεν την έχουν- μάρτυρες (controls). Τα άτομα και των δύο ομάδων δίνουν δείγμα DNA και ελέγχεται η συχνότητα εμφάνισης ενός αλληλομόρφου στον εξεταζόμενο πληθυσμό. Αν το

αλληλόμορφο είναι συχνότερο στους ασθενείς, τότε ο πολυμορφισμός σχετίζεται με την ασθένεια, ενώ αν είναι συχνότερο στους μάρτυρες, όχι [59].

2. Μελέτες επαλήθευσης (replication studies)

Μελέτες κατά τις οποίες γίνεται επανάληψη μιας άλλης ερευνητικής μελέτης με στόχο να προσδιοριστεί αν το αρχικό αποτέλεσμα μπορεί να γενικευθεί ή να εφαρμοστεί σε διαφορετικούς συμμετέχοντες και καταστάσεις [60].

3. Συγκεντρωτικές μελέτες (pooled analyses)

Σε αυτές τις μελέτες γίνεται επανάληψη της ανάλυσης των επιμέρους στοιχείων που βασίζονται σε πρωτογενείς μελέτες. Η ανάλυση γίνεται με τη χρήση τυποποιημένων αναλυτικών κριτηρίων. Μοιάζει με τη μετα-ανάλυση αλλά σε επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιείται περισσότερο ο όρος αυτός [61, 62].

4. Μετα-αναλύσεις

Η μετα-ανάλυση είναι στατιστική μέθοδος στην οποία πραγματοποιείται ποσοτική ανασκόπηση και σύνθεση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από συσχετιζόμενες και ανεξάρτητες μεταξύ τους μελέτες. Η μετα-ανάλυση συμβάλλει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που εμφανίζονται λόγω έλλειψης επαναληψιμότητας μεταξύ των ατομικών μελετών καθώς αυξάνεται η στατιστική ισχύς σχετικά με τις μεμονωμένες μελέτες. Ακόμη βελτιστοποιεί την ικανότητα ανίχνευσης της συσχέτισης ή μη μιας γενετικής παραλλαγής με μία ασθένεια καθώς μελετάται η συσχέτιση [61-64].

2.2 Καταγραφή Δεδομένων

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε φύλλο Excel. Οι μελέτες καταγράφηκαν ανά γραμμή έτσι ώστε μία μελέτη να αντιστοιχεί σε μία γραμμή του Excel. Σε στήλες καταχωρήσαμε τα εξής στοιχεία από τα δεδομένα της κάθε μελέτης.

- Τον κωδικό του άρθρου στη βάση δεδομένων *PubMed (PMID)* (Πίνακας 6.1)
- Το όνομα του συγγραφέα
- Το έτος δημοσίευσης του άρθρου
- Το περιοδικό όπου δημοσιεύτηκε η εργασία
- Το είδος της ασθένειας σύμφωνα με την επίσημη ονομασία της. Καταγράψαμε την ασθένεια που αναφερόταν στο άρθρο και στη συνέχεια για την πιο εύκολη έκβαση της μελέτης ταξινομήσαμε τις ασθένειες με βάση το διεθνές πρότυπο ταξινόμησης ασθενειών ICD 10 (Πίνακας 3.2).
- Το όνομα του κάθε γονιδίου για το οποίο η μελέτη έδινε πληροφορίες. Έτσι μπορέσαμε να βρούμε και τον συνολικό αριθμό των γονιδίων που μελετήθηκαν.
- Τον αντίστοιχο πολυμορφισμό. Καταγράφοντας δίπλα από το γονίδιο τον αντίστοιχο πολυμορφισμό, μπορέσαμε να βρούμε τον συνολικό αριθμό των

πολυμορφισμών που βρέθηκαν, αλλά και να δούμε πόσοι πολυμορφισμοί βρίσκονται σε κάθε ένα από τα γονίδια που μελετήσαμε

- *Το χρωμόσωμα στο οποίο ανήκε το γονίδιο και ο πολυμορφισμός*
- *Τη θέση του χρωμοσώματος*
- *Το αλληλόμορφο κινδύνου και το συμπληρωματικό του*
- *Τη συχνότητα του αλληλόμορφου κινδύνου στους μάρτυρες για τον κάθε πολυμορφισμό (RAF-Risk Allele Frequency). Η συχνότητα αυτή δείχνει την πιθανότητα κάποιου ατόμου να έχει τον αντίστοιχο πολυμορφισμό.*
- *Τη φυλή η οποία αναφερόταν στον άρθρο*
- *Την ομάδα πληθυσμού στην οποία ανήκε η κάθε φυλή. Καταγράψαμε σε δεύτερη στήλη τον γενικότερο πληθυσμό που ανήκε η φυλή και έτσι τα αποτελέσματά μας αφορούν τις γενικότερες πληθυσμιακές κατηγορίες. Η ομαδοποίηση που πραγματοποιήθηκε έγινε με βάση τη γεωγραφική κατανομή του πληθυσμού και τα κοινά χαρακτηριστικά τους και οι τελικές ομάδες είναι οι λευκοί, οι μαύροι, οι ασιατές, ο πληθυσμός της Μέσης Ανατολής και ο μεικτός.*
- *Τον αριθμό των μελετών. Το χρειαστήκαμε για να υπολογίσουμε το σύνολο των μελετών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και για την κάθε ασθένεια και πληθυσμό ξεχωριστά.*
- *Τον αριθμό των ασθενών. Το χρειαστήκαμε για να υπολογίσουμε το σύνολο των ασθενών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και για την κάθε ασθένεια και πληθυσμό ξεχωριστά.*
- *Τον αριθμό των μαρτύρων. Το χρειαστήκαμε για να υπολογίσουμε το σύνολο των μαρτύρων για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και για την κάθε ασθένεια και πληθυσμό ξεχωριστά.*
- *Το είδος της μελέτης (GWAS, meta-analysis-GAS, meta-analysis-GWAS, pooled analysis, replication)*
- *Το είδος της αναφερόμενης στατιστικής μεθόδου. Στις μελέτες μας υπήρχαν δύο είδη στατιστικών μεθόδων, αυτό της σταθερής επίδρασης (fixed effect model) και αυτό της τυχαίας επίδρασης (random effect model). Στη μέθοδο σταθερής επίδρασης τα μεγέθη που επιδρούν στη μετα-ανάλυση, υποθέτουμε ότι διαφέρουν μόνο κατά το δειγματοληπτικό σφάλμα, ενώ σε μια μέθοδο τυχαίας επίδρασης, τα μεγέθη προέρχονται από ένα τυχαίο δείγμα ανεξάρτητων παρατηρήσεων κάθε φορά. Δηλαδή, για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων, τα μεγέθη που επιδρούν στις μελέτες είναι προκαθορισμένα από το σχεδιασμό, και η επίδρασή τους είναι ίδια σε όλο το σύνολο των μελετών. Αντιθέτως, για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, η επίδραση των μεγεθών δεν είναι καθορισμένη κατά τον σχεδιασμό της μελέτης και τα αποτελέσματα προέρχονται με τυχαίο τρόπο από ένα μεγαλύτερο σύνολο αποτελεσμάτων. [65-68] Σε κάποιες από τις μελέτες μας δίνονταν δεδομένα και για τις δύο μεθόδους, ενώ σε κάποιες δίνονταν δεδομένα μόνο για τη μία.*
- *Το είδος της επιλεγείσας στατιστικής μεθόδου. Σε περίπτωση που δίνονταν και οι δύο μέθοδοι (random-fixed), και μόνο η μία εκ των δύο παρουσίαζε*

στατιστικά σημαντική συσχέτιση του αντίστοιχου πολυμορφισμού με τη νόσο, κρατούσαμε τα δεδομένα για αυτήν. Αν ήταν και τα δύο αποτελέσματα σημαντικά, ελέγξαμε την ετερογένεια, αν υπήρχε στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών κρατήσαμε το random model, αλλιώς το fixed.

- Τα επιπλέον χαρακτηριστικά των πληθυσμών. Σε κάποιες μελέτες δίνονταν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς, π.χ. αν το εξεταζόμενο δείγμα ήταν άντρες ή γυναίκες, ή τι ηλικία είχαν τα άτομα. Στις μελέτες που διερευνήσαμε τα χαρακτηριστικά που βρέθηκαν ήταν:
 - Διαχωρισμός για άτομα διαφορετικών ηλικιών
 - Διαχωρισμός ατόμων σύμφωνα με το φύλο
 - Διαχωρισμός ατόμων που έπασχαν από οποιαδήποτε καρδιαγγειακή πάθηση
 - Διαχωρισμός ατόμων που έπασχαν από τη νόσο Kawasaki

Επιπλέον χαρακτηριστικά δίνονταν σε πολύ λίγες μελέτες.

- Την ύπαρξη ή μη μεροληψίας (BIAS) (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο). Το BIAS είναι ένας στατιστικός όρος που δείχνει μια συστηματική και όχι τυχαία απόκλιση των αποτελεσμάτων που βρέθηκαν σε σχέση με τα πραγματικά. Εμείς καταγράψαμε μόνο την ύπαρξη ή όχι μεροληψίας, και όχι το ποσοστό [69].
- Το αν πραγματοποιήθηκε αθροιστική μετα-ανάλυση (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο). Καταγράψαμε μόνο αυτή την πληροφορία, και όχι τα αποτελέσματά της αθροιστικής μετ-ανάλυσης, αν δίνονταν.
- Το Odds Ratio για τον κάθε πολυμορφισμό (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο)
- Το κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο)
- Το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο)
- Το p-value συσχέτισης για τον κάθε πολυμορφισμό (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο). Το p-value συσχέτισης (p-value association) δείχνει το πόσο σημαντική ή όχι είναι η συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμού και νόσου. Αρχικά ορίζεται ένα επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, έστω α , που στη περίπτωση μας ισχύει $\alpha=0,05$, και θεωρούμε πως οτιδήποτε κάτω από αυτό το επίπεδο, σημαίνει σημαντική στατιστική συσχέτιση της νόσου με τον αντίστοιχο πολυμορφισμό, ενώ για οτιδήποτε μεγαλύτερο του α , δεν υπάρχει σημαντική συσχέτιση [70].
- Το p-value ετερογένειας για τον κάθε πολυμορφισμό (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο) Η ετερογένεια χρησιμοποιείται γενικά για να περιγράψει την ποικιλομορφία των συμμετεχόντων ή και των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις μελέτες. Στην στατιστική περιγράφει τον βαθμό της διαφοράς στην εκτίμηση των αποτελεσμάτων των επιμέρους μελετών. Δείχνει επίσης τη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών ανεξάρτητα από το ποσοστό που

οφείλεται στην τύχη. Το p-value ετερογένειας αξιολογεί τη στατιστική σημαντικότητα των διαφορών μεταξύ των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν στις επιμέρους μελέτες. Εδώ αντίστοιχο κατώφλι «α» είναι το 0,10 όπου για τιμές μικρότερες του 0,10 θεωρούμε στατιστικά σημαντική ετερογένεια [71] [72] [73, 74].

- *Το I^2 ετερογένειας για τον κάθε πολυμορφισμό* (συνεπικρατές, επικρατές και υπολειπόμενο μοντέλο). Είναι μέτρο που χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση της ετερογένειας. Περιγράφει το ποσοστό της μεταβλητότητας μεταξύ των εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων, που οφείλεται στην ετερογένεια, παρά στο σφάλμα δειγματοληψίας. Ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 50% δείχνει ετερογένεια μεταξύ των αποτελεσμάτων των μελετών, ενώ ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 75% δείχνει αρκετά σημαντική ετερογένεια [73, 74] [75].
- *Το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας για τον κάθε πολυμορφισμό.* Στη στήλη με τα μοντέλα κληρονομικότητας έπρεπε να αποφασίσουμε ποιο θα κρατήσουμε σε περίπτωση που δίνονταν δεδομένα για περισσότερα μοντέλα. Αν δινόταν μόνο ένα κρατήσαμε τα δεδομένα για αυτό και καταχωρήσαμε την ονομασία αυτού του μοντέλου (συνεπικρατές-co-dominant, επικρατές-dominant, υπολειπόμενο-recessive). Αν όμως δίνονταν δεδομένα για δύο μοντέλα ή και για τα τρία, έπρεπε να υπολογίσουμε ποιο είναι στατιστικά το πιο σημαντικό μοντέλο, έτσι ώστε να καταγράψουμε ποιο ήταν αυτό και τα δικά του δεδομένα, ως τα πιο ισχυρά εκ των δοθέντων μοντέλων. Ο υπολογισμός αυτός έγινε με τη χρήση του z-score (σχέση 5). Το z-score δείχνει την απόκλιση μιας τιμής από το μέσο όρο. Πρακτικά στην περίπτωσή μας, δείχνει τη σχέση του πολυμορφισμού που μελετάται με τη νόσο και πόσο ισχυρή είναι αυτή. Αυτό μας δίνει τη δυνατότητα σύγκρισης τιμών με στόχο να βρούμε ποια τιμή δίνει την πιο σημαντική στατιστική συσχέτιση. Αν το z-score βγει μικρότερο του μηδενός, αυτό δείχνει πως ο πολυμορφισμός για το συγκεκριμένο μοντέλο κληρονομικότητας δεν επηρεάζει αρνητικά την ασθένεια. Αν όμως το z-score δώσει τιμή μεγαλύτερη του μηδενός, σημαίνει πως ο πολυμορφισμός για αυτό το σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Για να επιλέξουμε το μοντέλο με την πιο σημαντική στατιστική συσχέτιση με τη νόσο, υπολογίσαμε το z-score και για όλα τα μοντέλα που δίνονταν ανά πολυμορφισμό και επιλέξαμε αυτό που έδινε το μεγαλύτερο z-score [76].
- *Το Odds Ratio του κυρίαρχου μοντέλου κληρονομικότητας για τον κάθε πολυμορφισμό, καθώς και το χαμηλό υψηλό διάστημά του.* Για να είναι πιο ξεκάθαρα τα αποτελέσματα με την στατιστικά πιο σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και των παθήσεων, καταγράψαμε σε επιπλέον στήλες στο τέλος του Excel τα δεδομένα των πιο σημαντικών μοντέλων κληρονομικότητας. Δηλαδή αν είχαμε δεδομένα και για τα τρία μοντέλα, αλλά στη στήλη «μοντέλο» έχουμε σημειώσει «συνεπικρατές» (δηλαδή το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας έχει την πιο σημαντική συσχέτιση

μεταξύ πολυμορφισμού και νόσου, ανάμεσα στα τρία μοντέλα), τότε σε αυτή τη νέα στήλη καταχωρήσαμε τα δεδομένα του συνεπικρατούς μοντέλου.

- Το *p-value* συσχέτισης που προκύπτει από το μοντέλο κληρονομικότητας που επιλέξαμε ως στατιστικά το πιο σημαντικό
- Το *p-value* ετερογένειας που προκύπτει από το μοντέλο κληρονομικότητας που επιλέξαμε ως στατιστικά το πιο σημαντικό
- Το I^2 ετερογένειας που προκύπτει από το μοντέλο κληρονομικότητας που επιλέξαμε ως στατιστικά το πιο σημαντικό

Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα που το *p-value* συσχέτισης ήταν μικρότερο του 0,05 (*p-value* συσχέτισης < 0,05), και για τα Odds Ratio, όσα αποτελέσματα δεν περιείχαν τη μονάδα στα διαστήματα του OR.

Υπήρχαν πολυμορφισμοί με προστατευτικό αποτέλεσμα για τις καρδιαγγειακές παθήσεις (OR<1). Για να μπορέσουμε να τους αξιοποιήσουμε, μετατρέψαμε το αποτέλεσμα αυτών των δεδομένων σε OR>1 σύμφωνα με τις παρακάτω σχέσεις (1-4):

$$\text{Προσαρμοσμένο OR} = \frac{1}{\text{Αρχικό OR}} \quad (1)$$

$$\text{Προσαρμοσμένο χαμηλό όριο OR} = e^{\ln \frac{1}{\text{Αρχικό OR}} - 1,96 * SE} \quad (2)$$

$$\text{Προσαρμοσμένο υψηλό όριο OR} = e^{\ln \frac{1}{\text{Αρχικό OR}} + 1,96 * SE} \quad (3)$$

Όπου SE (standard error):

$$SE = \frac{\ln(\text{αρχικό υψηλό όριο OR}) - \ln(\text{αρχικό χαμηλό όριο OR})}{2 * 1,96} \quad (4)$$

Το 1,96 είναι το άνω ποσοστιαίο σημείο της κανονικής κατανομής για $\alpha=0,05$. Για $\alpha=0,10$ το αντίστοιχο νούμερο είναι 1,645.

Το τυπικό σφάλμα (SE) εκφράζει το βαθμό της τυχαίας απόκλισης των δειγματικών μέσων από τον πληθυσμιακό μέσο, δηλαδή τη μέση απόκλιση μεταξύ της πραγματικής και της εκτιμούμενης τιμής [77, 78].

Σε αυτές τις περιπτώσεις που οι πολυμορφισμοί δεν παρουσίαζαν θετική συσχέτιση με τη νόσο, εκτός από τα Odds Ratio, αλλάξαμε και τα δεδομένα στο “Risk Allele Frequency” και η νέα συχνότητα πήρε τη συμπληρωματική –ως προς 1- τιμή της αρχικής συχνότητας, καθώς και τη σειρά των αλληλομόρφων αφού χρησιμοποιήσαμε το επικίνδυνο και όχι το προστατευτικό. Τα άλλα αποτελέσματα, όπως *p-value* συσχέτισης, *p-value* ετερογένειας, I^2 κ.λπ. έμειναν προφανώς ίδια κατά τη μετατροπή των OR.

Στην σχέση (5) φαίνεται ο τρόπος υπολογισμού του Z-score, όπου SE χρησιμοποιείται η σχέση (4).

$$\mathbf{Z - score = \frac{\ln(\text{προσαρμοσμένο OR})}{SE}} \quad (5)$$

Ταξινομήσαμε τα αποτελέσματα του Odds Ratio, για να δούμε πού κυμαίνονται τα περισσότερα αποτελέσματα και κατά πόσο η συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και των νόσων είναι σημαντική, με βάση τα κριτήρια Venice σε 3 κατηγορίες: μικρότερα του 1,15, από 1,15 μέχρι 1,8 και μεγαλύτερα του 1,8. Τα κριτήρια προκύπτουν από το αν υπάρχει μεροληψία και πόσο αυτή επηρεάζει τη συσχέτιση. Το αν η μεροληψία μπορεί να ακυρώσει τα αποτελέσματα μιας μελέτης, εξαρτάται κυρίως από το μέγεθος της συσχέτισης που μελετάται. Συνήθως τα σφάλματα που προκαλούνται από τη μεροληψία είναι μικρά, αλλά αν η μεροληψία είναι μη ελεγχόμενα μεγάλη, μπορεί να προκαλέσει και μεγαλύτερα προβλήματα. Το πρώτο διάστημα δείχνει μικρότερη συσχέτιση του εξεταζόμενου πολυμορφισμού με την αντίστοιχη νόσο, ενώ το δεύτερο είναι ένα τυπικό αποτέλεσμα. Στο τρίτο διάστημα η θετική συσχέτιση του πολυμορφισμού με τη νόσο είναι αρκετά μεγάλη [74, 79].

Για να βρούμε τον συνολικό κίνδυνο για την εμφάνιση των καρδιαγγειακών νόσων, κρατήσαμε για κάθε γονίδιο τον πολυμορφισμό που παρουσίασε την πιο σημαντική στατιστική συσχέτιση με τη νόσο. Αυτό το υπολογίσαμε και πάλι βρίσκοντας το z-score (σχέση 5) για τον κάθε πολυμορφισμό όλων των γονιδίων και κρατώντας αυτόν που έδινε τη μεγαλύτερη τιμή στο z-score και άρα δήλωνε πιο ισχυρή συσχέτιση με τη νόσο.

2.3 Online Εργαλεία

Αντιμετωπίσαμε το πρόβλημα του ότι υπήρχαν πολυμορφισμοί που δεν αντιστοιχούσαν σε κάποιο γονίδιο, άρα για αυτούς έπρεπε να βρούμε έναν άλλον τρόπο για να δούμε αν βρίσκονταν ο ένας κοντά στον άλλον, αν συσχετιζόνταν μεταξύ τους και ποιον από αυτούς έπρεπε να κρατήσουμε για να τον συνυπολογίσουμε στον συνολικό κίνδυνο. Αυτό το καταφέραμε με το εργαλείο GLIDERS [80]. Το GLIDERS είναι μια διαδικτυακή μηχανή αναζήτησης του Wellcome Trust Sanger Institute, η οποία δείχνει την ανισορροπία σύνδεσης μεταξύ πολυμορφισμών. Το Wellcome Trust Sanger Institute ασχολείται με τη μελέτη ασθενειών σε γονιδιακό επίπεδο, που επηρεάζουν την παγκόσμια υγεία. Στο GLIDERS εισαγάγαμε όλους τους πολυμορφισμούς που ανήκαν κάθε φορά στο ίδιο χρωμόσωμα και βλέπαμε ποιος πολυμορφισμός βρίσκεται σε ανισορροπία σύνδεσης με ποιον του ίδιου χρωμοσώματος. Από αυτούς που βρήκαμε ότι βρίσκονται σε ανισορροπία σύνδεσης, κρατήσαμε και πάλι αυτόν με τη μεγαλύτερη τιμή z-score.

Για να επαληθεύσουμε την αξιοπιστία της μεθόδου μας και να εξετάσουμε περαιτέρω τη λειτουργία των γονιδίων χρησιμοποιήσαμε το bioCompendium [81]. Το bioCompendium είναι μια πλατφόρμα πειραματικής ανάλυσης των δεδομένων προσβάσιμη από το κοινό. Διευκολύνει την ανάλυση και τη σύγκριση των δεδομένων,

που κυρίως είναι μεγάλες λίστες γονιδίων και πρωτεϊνών. Συνδέει τράπεζες δεδομένων για γονίδια και πρωτεΐνες και μπορεί να δώσει πληροφορίες για λειτουργίες, αλληλεπιδράσεις και άλλα διάφορα χαρακτηριστικά για αυτά.

2.4 Εκτιμητές κινδύνου

Το z-score (σχέση 5), το p-value συσχέτισης, το Odds Ratio και το Relative Risk αποτελούν εκτιμητές κινδύνου. Το Odds Ratio είναι ο σχετικός λόγος συμπληρωματικών πιθανοτήτων να συμβεί ένα ενδεχόμενο και υπολογίζεται σύμφωνα με την σχέση 6:

	Ασθενείς	Μάρτυρες
Έκθεση στον παράγοντα	A	B
Μη έκθεση στον παράγοντα	C	D

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\frac{A}{C}}{\frac{B}{D}} = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (6)$$

Όταν το αποτέλεσμα είναι <1 τότε ο παράγοντας δεν επηρεάζει αρνητικά τη νόσο, όταν OR=1 οι πιθανότητες είναι ίσες, ενώ όταν OR>1 τότε ο παράγοντας επηρεάζει θετικά τη νόσο.

Το Relative Risk συγκρίνει και αυτό τη πιθανότητα εμφάνισης ενός γεγονότος, αλλά υπολογίζεται κάπως διαφορετικά (σχέση 7) [82]:

$$\text{Relative Risk} = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}} \quad (7)$$

Τα αποτελέσματα του RR ερμηνεύονται με τον ίδιο τρόπο όπως αυτά του OR, δηλαδή αν RR=1 οι πιθανότητες είναι ίσες για κάποιον πολυμορφισμό να επηρεάζει τη νόσο, αν RR<1 τότε ο πολυμορφισμός δεν επηρεάζει αρνητικά τη νόσο, ενώ αν RR>1 τότε την επηρεάζει.

Το Odds Ratio στις επιδημιολογικές μελέτες χρησιμοποιείται ως μέτρο προσέγγισης του Relative Risk. Το Relative Risk συγκρίνει τη συχνότητα μιας ασθένειας μεταξύ δύο ομάδων, των ασθενών και των μαρτύρων, και αποτελεί πιο σωστό μέτρο απ' ότι το Odds Ratio. Ουσιαστικά εκφράζει και αυτό το πόσες φορές παραπάνω πιθανότητα θα έχει κάποιος να εμφανίσει τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια, σε σχέση με κάποιον που δεν τα έχει. Η διαφορά του με το OR, είναι ότι το OR μέσα στο αποτέλεσμα, συνυπολογίζει και τη πιθανότητα να μην εμφανίσει κάποιος τη νόσο. Δίνει δηλαδή πόσα odds παραπάνω έχει κάποιος για να εμφανίσει τη νόσο. Τα odds μεταφράζονται σε πιθανότητες όταν μιλάμε για κάποια σπάνια γεγονότα, όπου οι δύο εκτιμητές κινδύνου δίνουν ίδιο αποτέλεσμα, δηλαδή σε περιπτώσεις που ο παρονομαστής είναι μικρός. Είναι λοιπόν προφανές ότι η χρήση του Odds Ratio μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα συμπεράσματα. Το OR δε δίνει απευθείας ερμηνεία, παρόλα αυτά βέβαια, αποτελεί μια καλή προσέγγιση του Relative Risk, ειδικά για τις περιπτώσεις που η συχνότητα κινδύνου είναι χαμηλή. Για την αποφυγή τέτοιων εσφαλμένων

συμπερασμάτων, μετατρέψαμε το συνολικό Odds Ratio (σχέση 9) σε Relative Risk με τη χρήση της σχέσης (8):

$$RR^*c = \frac{OR^*c}{(1-risk0) + (risk0 * OR^*c)} \quad (8)$$

Όπου :

RR*c: combined Relative Risk (συνδυαστικός σχετικός κίνδυνος)

OR*c: combined Odds Ratio (συνδυαστικό Odds Ratio)

Risk0: ο επιπολασμός στους μάρτυρες για κάθε ασθένεια (η συχνότητα εμφάνισης μιας νόσου στον πληθυσμό) [83, 84]

Για τον συνδυαστικό κίνδυνο, αφού κρατήσαμε για κάθε γονίδιο τους πολυμορφισμούς με την πιο στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη νόσο, βρήκαμε το συνολικό OR με τη χρήση του παρακάτω τύπου:

$$OR^*c = \prod_1^N OR_1 * OR_2 * ... * OR_N \quad (9)$$

Το OR*c προκύπτει από το γινόμενο των επιμέρους Odds Ratio για τον κάθε πολυμορφισμό και δείχνει πόσες φορές παραπάνω έχει πιθανότητα να εμφανίσει τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια σε σχέση με κάποιον που δεν τα έχει.

Βρήκαμε OR*c για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα και για κάθε φυλή ξεχωριστά και τα μετατρέψαμε σε RR*c με τη χρήση της σχέσης (8). Σε RR μετατρέψαμε το OR*c μόνο και όχι και τα επιμέρους OR. Επίσης υπολογίσαμε τη συνολική συχνότητα αλληλομόρφων κινδύνου σύμφωνα με τον παρακάτω τύπο:

$$RAF^*c = \prod_1^N RAF_1 * RAF_2 * ... * RAF_N \quad (10)$$

Το RAF*c δείχνει τη συνολική πιθανότητα κάποιος να έχει όλα τα γονίδια που επηρεάζουν αρνητικά τη νόσο.

Οι περισσότεροι υπολογισμοί των εξισώσεων που αναφέρονται, αλλά και τα διαγράμματα και ιστογράμματα, έγιναν στο πρόγραμμα STATA 10, κάποια από αυτά έγιναν στο Excel και κάποια έγιναν συνδυαστικά και στα δύο. Το πρόγραμμα STATA είναι ένα λογισμικό γενικής χρήσης που κυρίως χρησιμοποιείται για την επεξεργασία στατιστικών δεδομένων και στατιστικών προβλημάτων. Εμείς χρησιμοποιήσαμε τη 10^η έκδοση του προγράμματος.

2.5 Κατηγοριοποίηση ασθενειών

Λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενειών αλλά και των συγγενικών χαρακτηριστικών τους, τις κατηγοριοποιήσαμε σε μεγαλύτερες ομάδες. Η κατηγοριοποίηση έγινε με βάση το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (NHLBI- National Heart, Lung and Blood Institute), των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας των Η.Π.Α. Ο εθνικός αυτός οργανισμός υγείας (NIH- National Institutes of Health), υποστηρίζει τις ερευνητικές μελέτες, που αργότερα μετατρέπονται σε ανακαλύψεις στον χώρο της υγείας. Σκοπός του είναι να αναζητήσει βασικές γνώσεις που θα ενισχύσουν την υγεία και θα μειώσουν τη νοσηρότητα [85]. Ένα από τα ινστιτούτα του οργανισμού είναι και το NHLBI, το οποίο παρέχει παγκόσμια καθοδήγηση για την έρευνα και την εκπαίδευση για να προωθήσει την πρόληψη και τη θεραπεία της καρδιάς, των πνευμόνων, και ασθένειες του αίματος και προσπαθεί να βελτιώσει την υγεία όλων των ατόμων, έτσι ώστε να έχουν καλύτερη ποιότητα και μεγαλύτερη διάρκεια ζωής [86].

Πιο συγκεκριμένα, οδηγό για την κατηγοριοποίηση των ασθενειών αποτέλεσε το «Morbidity & Mortality: 2012 Chart book on Cardiovascular, Lung, and Blood diseases», δηλαδή το βιβλίο γραφημάτων όσον αφορά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα για το 2012 στις καρδιαγγειακές παθήσεις και παθήσεις των πνευμόνων και του αίματος [87].

2.6 Κώδικας

Για την κατασκευή μαθηματικού μοντέλου και για την περιγραφική στατιστική των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήσαμε το πρόγραμμα STATA 10. Κάποια τμήματα πραγματοποιήθηκαν με το Excel, όπου ο κώδικας δεν είναι συνεχής. Οι εντολές που χρησιμοποιήθηκαν δίνονται παρακάτω.

- ο `Bysort disease:tab pmid` → για να βρούμε τον αριθμό των άρθρων που έδιναν πολυμορφισμούς με στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κάθε νόσο
- ο `Gen race2=1 if race=="Asian"` → δημιουργία νέας μεταβλητής για τους πληθυσμούς
- ο `Replace race2=2 if race=="Black"`
- ο `Replace race2=3 if race=="Middle East"`
- ο `Replace race2=4 if race=="White"`
- ο `Replace race2=5 if ((race=="mixed") & (race=="overall"))`
- ο `Tab race2` → ταξινόμηση των εγγράφων με βάση τις πληθυσμιακές ομάδες
- ο `Bysort disease:tab race2` → ταξινόμηση των πληθυσμιακών ομάδων με βάση τη νόσο
- ο `Gen methodreported2=1 if methodreported=="both"` → δημιουργία νέας μεταβλητής για την αναφερόμενη μέθοδο

- `Replace methodreported2=2 if methodreported=="fixed"`
- `Replace methodreported2=3 if methodreported=="random"`
- `Tab methodreported2` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση την αναφερόμενη μέθοδο
- `Bysort disease:tab methodreported2` → ταξινόμηση της αναφερόμενης μεθόδου με βάση τη νόσο
- `Gen methodused2=1 if methodused=="fixed"` → δημιουργία νέας μεταβλητής για την επιλεγθείσα μέθοδο
- `Replace methodused2=2 if methodused=="random"`
- `Tab methodused2` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση την επιλεγθείσα μέθοδο
- `Bysort disease:tab methodused2` → ταξινόμηση της επιλεγθείσας μεθόδου με βάση τη νόσο
- `bysort disease:tab methodused if race=="Asian"` → ταξινόμηση της επιλεγθείσας μεθόδου με βάση τη νόσο για τον κάθε πληθυσμό
- `bysort disease:tab methodused if race=="Black"`
- `bysort disease:tab methodused if race=="Middle East"`
- `bysort disease:tab methodused if race=="White"`
- `bysort disease:tab methodused if (race=="mixed" | race=="overall")`
- `Gen type2=1 if type=="GWAS"` → δημιουργία νέας μεταβλητής για τον τύπο ανάλυσης
- `Replace race2=2 if type=="meta-analysis-GAS"`
- `Replace race2=3 if type=="meta-analysis-GWAS"`
- `Replace race2=4 if type=="pooled analysis"`
- `Replace race2=5 if type=="replication-GWAS"`
- `Tab type2` → ταξινόμηση εγγραφών με βάση τον τύπο ανάλυσης
- `Bysort disease:tab type2` → ταξινόμηση των τύπων ανάλυσης με βάση τη νόσο
- `tab data` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν τα δεδομένα της ανάλυσης
- `bysort disease:tab data` → ταξινόμηση των εγγραφών που έδιναν ή όχι τα δεδομένα της ανάλυσης με βάση τη νόσο
- `gen populationcharacteristics2=1 if (!missing(populationcharacteristics))` → δημιουργία νέας μεταβλητής για το αν δίνονταν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς
- `replace populationcharacteristics2=2 if (missing(populationcharacteristics))`
- `tab populationcharacteristics2` → ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν έδιναν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς
- `Tab bias` → ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν υπήρχε στατιστικό σφάλμα
- `Bysort disease:tab bias` → ταξινόμηση των εγγραφών που είχαν ή όχι στατιστικό σφάλμα με βάση τη νόσο
- `Tab cum` → ταξινόμηση των εγγραφών που έκαναν ή όχι αθροιστική μετα-ανάλυση
- `Bysort disease:tab cum` → ταξινόμηση των εγγραφών που έκαναν ή όχι αθροιστική μετα-ανάλυση με βάση τη νόσο

- ο `Gen model2=1 if model=="co-dominant"` → δημιουργία νέας μεταβλητής για το μοντέλο κληρονομικότητας
- ο `Replace model2=2 if model=="dominant"`
- ο `Replace model2=3 if model=="recessive"`
- ο `Tab model2` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας
- ο `Bysort disease:tab model2` → ταξινόμηση των μοντέλων κληρονομικότητας με βάση τη νόσο
- ο `Tab phet_2` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν p -value ετερογένειας
- ο `Tab i2_new` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν I^2 ετερογένειας
- ο `Bysort i2_new:tab phet_2` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν ένα από τα στοιχεία της ετερογένειας, και τα δύο ή κανένα
- ο `bysort disease:tab i2 if race=="White"` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν I^2 ετερογένειας για τον κάθε πληθυσμό
- ο `bysort disease:tab i2 if race=="Asian"`
- ο `bysort disease:tab i2 if race=="Black"`
- ο `bysort disease:tab i2 if race=="Middle East"`
- ο `bysort disease:tab i2 if (race=="mixed" | race=="overall")`
- ο `bysort disease:tab phet if race=="Asian"` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν p -value ετερογένειας για τον κάθε πληθυσμό
- ο `bysort disease:tab phet if race=="Black"`
- ο `bysort disease:tab phet if race=="Middle East"`
- ο `bysort disease:tab phet if race=="White"`
- ο `bysort disease:tab phet if (race=="mixed" | race=="overall")`
- ο `tab race if ((!missing(i2_new)) & (i2_new <= 0.25))` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τα διαστήματα του I^2 ετερογένειας για την κάθε ομάδα πληθυσμού
- ο `tab race if ((!missing(i2_new)) & ((i2_new > 0.25) & (i2_new < 0.50)))`
- ο `tab race if ((!missing(i2_new)) & ((i2_new > 0.25) & (i2_new <= 0.50)))`
- ο `tab race if ((!missing(i2_new)) & ((i2_new > 0.50) & (i2_new <= 0.75)))`
- ο `tab race if ((!missing(i2_new)) & ((i2_new > 0.75) & (i2_new <= 1)))`
- ο `tab model if ((!missing(or_2)) & (or_2 < 1.15))` → ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το διάστημα OR για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας
- ο `tab model if ((!missing(or_2)) & ((or_2 >= 1.15) & (or_2 < 1.8)))`
- ο `tab model if ((!missing(or_2)) & (or_2 > 1.8))`
- ο `hist or_2, frequency addlabels xlabel(0(1)15) ylabel(0(100)800) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνότητων των OR για όλες τις τιμές

- o `hist low_2, frequency addlabels xlabel(0(1)25) ylabel(0(100)800) bin(40))` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR για όλες τις τιμές
- o `hist up_2, frequency addlabels xlabel(0(1)25) ylabel(0(100)800) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR για όλες τις τιμές
- o `hist or_2 if or_2<=3, frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR με μέγιστη τιμή 3
- o `hist low_2 if low_2<=3, frequency addlabels xlabel(0.9(0.5)3) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με μέγιστη τιμή 3
- o `hist up_2 if up_2<=3, frequency addlabels xlabel(0.9(0.5)3) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με μέγιστη τιμή 3
- o `hist or_2 if (or_2<=3 & race=="Asian"), frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με μέγιστη τιμή 3 για τον κάθε πληθυσμό
- o `hist or_2 if (or_2<=3 & race=="Black"), frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)`
- o `hist or_2 if (or_2<=3 & race=="Middle East"), frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)`
- o `hist or_2 if (or_2<=3 & race=="White"), frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)`
- o `hist or_2 if (or_2<=3 & (race=="mixed" | race=="overall")), frequency addlabels xlabel(0.9(0.4)3) bin(40)`
- o `hist or_2 if model2==1` → ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας
- o `hist or_2 if model2==2`
- o `hist or_2 if model2==3`
- o `hist pval_2 if pval_2<0.051, frequency addlabels xlabel(0(0.005)0.055)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του p-value συσχέτισης
- o `hist phet_2, frequency addlabels xlabel(0(0.05)0.9) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του p-value ετερογένειας
- o `hist i2_new, frequency addlabels xlabel(0(0.05)1) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του I^2 ετερογένειας
- o `hist i2_new if race2==1` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του I^2 ετερογένειας για τον κάθε πληθυσμό
- o `hist i2_new if race2==2`
- o `hist i2_new if race2==3`
- o `hist i2_new if race2==4`
- o `hist i2_new if race2==5`

- `gen SE=(ln(up_2)-ln(low_2))/(2*1.96)` → δημιουργία *standard error*
- `gen z=(ln(or_2)/SE)` → δημιουργία *z-score*
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0)), frequency
addlabels xlabel(0.2(0.5)6) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score*
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) & (model=="co-
dominant")), frequency addlabels xlabel(0.2(0.5)6)
bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για το συνεπικρατές μοντέλο
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) &
(model=="dominant")), frequency addlabels
xlabel(0.2(0.5)6) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για το επικρατές μοντέλο
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) &
(model=="recessive")), frequency addlabels
xlabel(0.2(0.5)6) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για το υπολειπόμενο μοντέλο
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) &
(disease=="Arrhythmic disorders-Cardiac arrest")),
frequency addlabels xlabel(0.2(0.2)2) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για τις αρρυθμίες
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) &
(disease=="Coronary Heart Diseases")), frequency
addlabels xlabel(0.2(0.5)6.5) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για τη στεφανιαία νόσο
- `hist z if ((stat_a=="yes") & (z>0) &
(disease=="Vascular Diseases")), frequency addlabels
xlabel(0.2(0.5)6.5) bin(40)` → ιστόγραμμα συχνοτήτων του *z-score* για τις αγγειακές παθήσεις
- `gen logor_2=ln(or_2)` → δημιουργία του λογαρίθμου *OR*
- `graph twoway (lfit logor_2 SE if model2 == 1)
(scatter logor_2 SE if model2 == 1)` → Scatter Plot του *SE* και του λογαρίθμου *OR* για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας
- `graph twoway (lfit logor_2 SE if model2 == 2)
(scatter logor_2 SE if model2 == 2)`
- `graph twoway (lfit logor_2 SE if model2 == 3)
(scatter logor_2 SE if model2 == 3)`
- `graph twoway (lfit logor_2 raf if model2 == 1)
(scatter logor_2 raf if model2 == 1)` → Scatter Plot του *RAF* και του λογαρίθμου *OR* για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας
- `graph twoway (lfit logor_2 raf if model2 == 2)
(scatter logor_2 raf if model2 == 2)`
- `graph twoway (lfit logor_2 raf if model2 == 3)
(scatter logor_2 raf if model2 == 3)`

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Ταξινόμηση καρδιαγγειακών νόσων σε τρεις βασικούς φαινοτύπους

Για να βρεθούν τα επίσημα ονόματα των ασθενειών χρησιμοποιήσαμε το ICD – International Classification of Diseases (Διεθνής Ταξινόμηση Νόσων) του Παγκόσμιου Οργανισμού υγείας – ΠΟΥ (World Health Organization - WHO). Συγκεκριμένα, το ICD είναι το πρότυπο διαγνωστικό εργαλείο για τη διαχείριση της υγείας. Αυτό περιλαμβάνει την ανάλυση της γενικής κατάστασης της υγείας των πληθυσμιακών ομάδων. Χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση της επίπτωσης και του επιπολασμού των ασθενειών και άλλων προβλημάτων υγείας. Εμείς το χρησιμοποιήσαμε για την ταξινόμηση και τη σωστή ονομασία των ασθενειών. Έγινε χρήση της έκδοσης 10 – ICD 10.

Δε βρήκαμε ακριβή ονομασία για όλες τις ασθένειες που βρήκαμε στα άρθρα της βάσης δεδομένων PubMed, οπότε με τη συμβολή ειδικών γιατρών καρδιολόγων καταλήξαμε στη τελική λίστα με τις ομάδες ασθενειών. Στον Πίνακα 3.2 δίνονται οι τρεις κατηγορίες με τις επιμέρους ασθένειες στην αριστερή στήλη, ενώ στη δεξιά οι αντίστοιχοι κωδικοί με βάση το ICD 10. Όπου υπάρχει κενό στη στήλη αυτή, αντιπροσωπεύει την έλλειψη της ασθένειας στο ICD και επομένως την ανυπαρξία του κωδικού της.

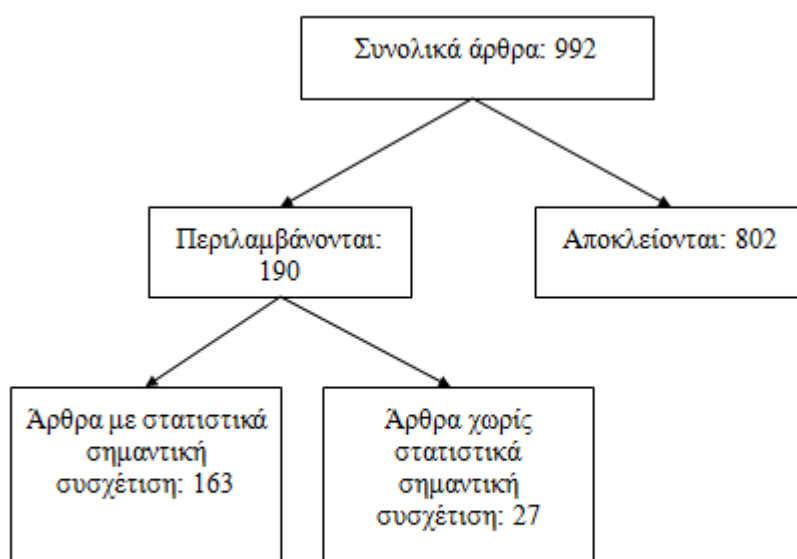
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1: ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ICD-10

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ	ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ	ΚΩΔΙΚΟΣ ICD- 10
ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ (CORONARY ARTERY ATHEROSCLEROSIS)	Atherosclerotic Heart diseases	I25.1
	Myocardial Infarction	I21
	Ischemic Heart-Vascular Disease	I25
	Coronary Artery Stenosis	I25.1
	Cardiovascular Disease	I51.6
	MACE	I51.6
	Heart Disease	I51.9
	Congestive Heart Failure	I50.0
	Atherosclerosis	I70
	Coronary Events	
	Restenosis	
	Stent Thrombosis	
ΑΡΡΥΘΜΙΑ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΠΑΛΜΟΥ – ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ (ARRHYTHMIC DISORDERS- CARDIAC ARREST)	Cardiac Arrest	I46
	Sudden Cardiac Death	I46.1
	Ventricular Fibrillation & Flutter	I49.0
ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ (VASCULAR DISEASES)	Abdominal Aortic Aneurysm	I71.3
	Peripheral Vascular Disease	I73.9
	Kawasaki Disease	M30.3
	Incident Atherosclerotic Plaques	I31.8
	Large Vessel Disease	
	Small Vessel Disease	
	Carotid Intima-Media Thickness	
	Vulnerable Plaque	

3.2 Καρδιαγγειακά νοσήματα

Συνολικά βρέθηκαν 992 άρθρα, εκ των οποίων τα 802 απορρίφθηκαν για περαιτέρω ανάλυση. Τα άρθρα που κρατήσαμε είναι 190 και περιέχουν δεδομένα μόνο για Odds Ratio και όχι για mean difference. Από αυτά, στατιστικά σημαντική συσχέτιση πολυμορφισμών (έστω και ενός), με καρδιαγγειακή νόσο παρουσίασαν τα 163

(Εικόνες 3.1, 6.1). Οι κωδικοί των άρθρων σύμφωνα με τη βάση δεδομένων PubMed δίνονται στον Πίνακα 6.1



Εικόνα 3.1: Στρατηγική αξιολόγησης των άρθρων που ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων PubMed

Ταξινομήσαμε τα άρθρα και τις μελέτες με βάση το είδος ανάλυσης. Ένα άρθρο αντιστοιχεί σε μία ή και παραπάνω μελέτες, δηλαδή γραμμές στο Excel. Οι περισσότερες μελέτες που ανακτήθηκαν ήταν μετα-αναλύσεις (Πίνακας 3.2 και Εικόνες 6.2, 6.3).

Πίνακας 3.2: Ταξινόμηση των άρθρων και των εγγραφών που παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και των καρδιαγγειακών παθήσεων, με βάση το είδος ανάλυσης

	GWAS	Meta-analysis-GAS	Meta-analysis-GWAS	Pooled analysis	Replication	Σύνολο
Άρθρα	31	102	14	12	4	163
Μελέτες	228	649	125	9	114	1125

Βρήκαμε 465 γονίδια εκ των οποίων τα 340 συσχετίζονται σημαντικά με τη νόσο. Επίσης, βρήκαμε 771 διαφορετικούς πολυμορφισμούς, από τους οποίους οι 558 παρουσίασαν σημαντική στατιστική συσχέτιση. Υπήρχαν πολυμορφισμοί που δεν ανήκαν σε κανένα γονίδιο. Σε αυτούς στη θέση των γονιδίων καταχωρήσαμε την ονομασία «intergene».

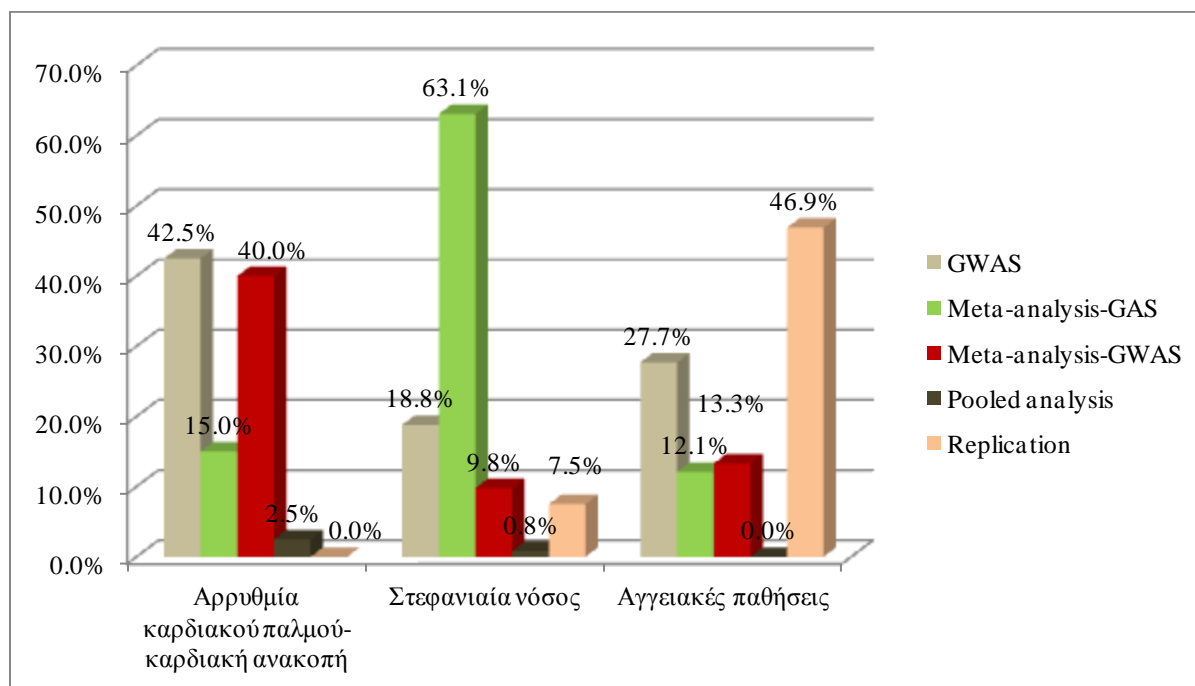
3.2.1 Περιγραφική στατιστική μελετών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Το σύνολο των εγγραφών μας (γραμμές στο Excel) είναι 1125, δηλαδή τα 163 άρθρα αναφέρονται σε 1125 εγγραφές. Η μία καταχώρηση-εγγραφή όμως μπορεί να αναφέρεται σε μία ή παραπάνω μελέτες. Καταγράψαμε τον αριθμό των εγγραφών, ασθενών και μαρτύρων για όλες τις εγγραφές συνολικά και έπειτα ξεχωριστά για κάθε μία καρδιαγγειακή πάθηση (Πίνακες 6.2, 6.3, 6.4, 6.5), ώστε να είναι αντιληπτό το μέγεθος των δεδομένων που επεξεργαστήκαμε, για να καταλήξουμε στα αποτελέσματά μας. Σε ένα σύνολο λοιπόν, 7285 μελετών (Πίνακας 3.3), οι ασθενείς ξεπέρασαν τα 8 εκατομμύρια και οι μάρτυρες τα 20 (Εικόνα 3.3). Είναι λογικό οι περισσότερες εγγραφές να αναφέρονται στη στεφανιαία νόσο, καθώς είναι η πιο κοινή μορφή καρδιαγγειακών παθήσεων.

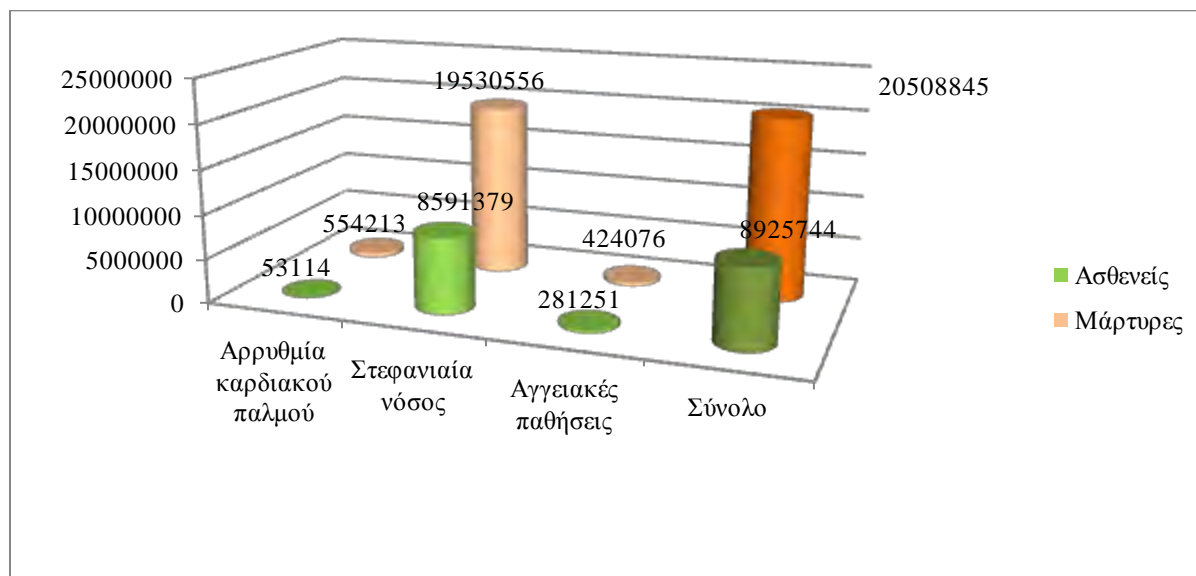
Πίνακας 3.3: Ταξινόμηση μελετών με βάση το είδος καρδιαγγειακής νόσου

	Εγγραφές	Μελέτες
Αρρυθμίες καρδιακού παλμού – καρδιακή ανακοπή	40	155
Στεφανιαία Νόσος	1002	6777
Αγγειακές παθήσεις	83	353
Σύνολο	1125	7285

Ταξινομήσαμε τις 1125 εγγραφές ανάλογα με το είδος ανάλυσης για την κάθε καρδιαγγειακή νόσο ξεχωριστά για να μπορούν να γίνουν πιο εύκολα συγκρίσεις. Τα αναλυτικά αποτελέσματα φαίνονται στην Εικόνα 3.2



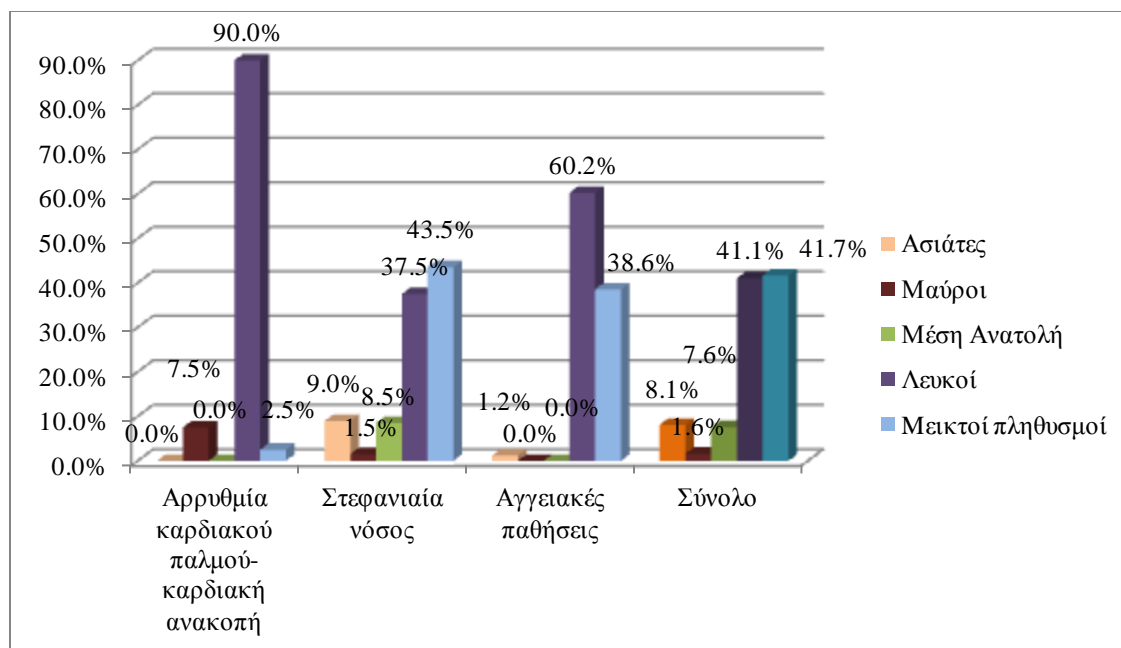
Εικόνα 3.2: Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση είδος ανάλυσης για το κάθε καρδιαγγειακό νόσημα



Εικόνα 3.3: Ταξινόμηση των επιμέρους ασθενών και μαρτύρων

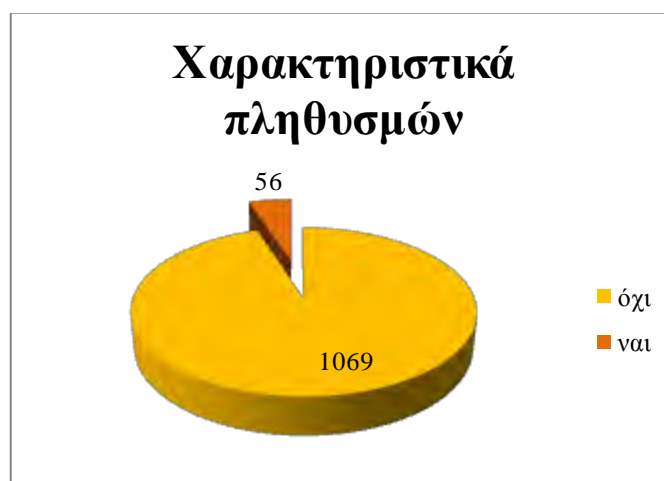
3.2.1.1 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση τους πληθυσμούς

Ταξινομήσαμε τις 1125 εγγραφές με βάση τις πληθυσμιακές ομάδες. Οι μελέτες είχαν διεξαχθεί σε διάφορους πληθυσμούς, όπως αντικατοπτρίζεται και στη μελέτη μας. Ως μεικτούς πληθυσμούς έχουμε χαρακτηρίσει αυτούς που περιέχουν από δύο και πάνω πληθυσμιακές ομάδες. Ως Ασιάτες χαρακτηρίστηκαν τα άτομα της Ανατολικής Ασίας μόνο. Πρώτη -σε αριθμό εγγραφών- κατηγορία, έρχονται οι μεικτοί πληθυσμοί, οι οποίοι αναφέρονται σε δύο και παραπάνω φυλές κάθε φορά, ενώ δεύτερη έρχεται η κατηγορία των λευκών που είναι μεγαλύτερη αναλογικά από τις υπόλοιπες τρεις. Κάναμε την ίδια ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τους πληθυσμούς και για την κάθε πάθηση ξεχωριστά. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στη στεφανιαία νόσο και στην κατηγορία του μεικτού πληθυσμού (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4: Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση τους πληθυσμούς για την κάθε καρδιαγγειακή νόσο

Βρήκαμε μικρό αριθμό εγγραφών που έδιναν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς. Στις περισσότερες μελέτες δε δινόταν τέτοια πληροφορία όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.5

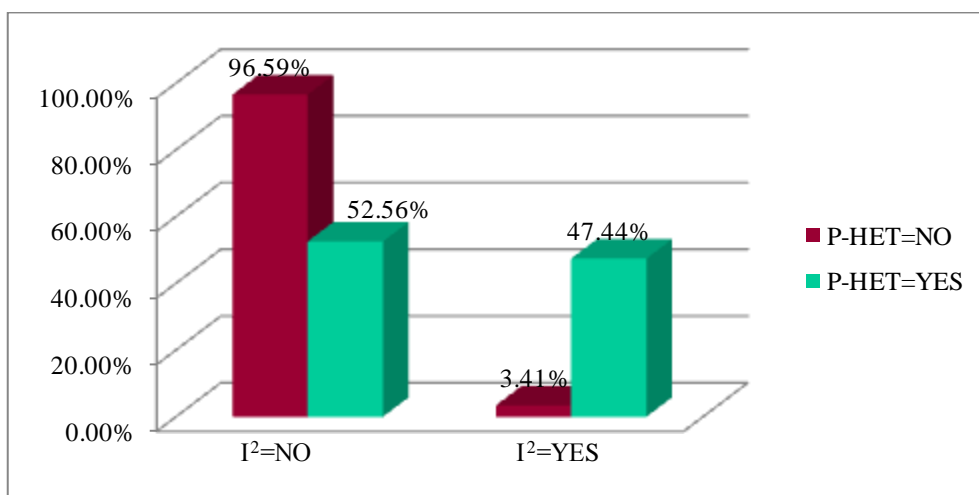


Εικόνα 3.5: Ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν έδιναν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς

3.2.1.2 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών με βάση την ετερογένεια

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών δείχνει αν οι επιμέρους μελέτες που συνδυάστηκαν για το τελικό αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης, είχαν διαφορετικά αποτελέσματα. Αν το I^2 είναι μικρότερο του 50% ή το p value ετερογένειας είναι μεγαλύτερο του 0.10 τότε δεν υπάρχει σημαντική ετερογένεια. Ένα πολύ μικρό p value ($<0,10$) ή ένα I^2 μεγαλύτερο του 75% υποδηλώνει έντονη ετερογένεια. Στις

περισσότερες μελέτες δε βρήκαμε κάποια πληροφορία για την ετερογένεια. Η ετερογένεια χρησιμοποιήθηκε επιπλέον για να καταχωρήσουμε σε κάποιες περιπτώσεις που δεν ήταν ξεκάθαρο, τη μέθοδο που χρησιμοποίησε η κάθε μελέτη. Η καταγραφή για την ύπαρξη πληροφοριών για την ετερογένεια (I^2 και p-value ετερογένειας) είναι σημαντική για την περαιτέρω αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Όσο λιγότερα είναι τα άρθρα που δείχνουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών, τόσο πιο αξιόπιστα τα αποτελέσματα. Η συγκεντρωτική ταξινόμηση των εγγραφών με βάση την πληροφορία για την ύπαρξη ή όχι της ετερογένειας φαίνεται στην Εικόνα 3.6 και Εικόνες 6.4, 6.5 (παράρτημα). Από τις 1125 εγγραφές, μόνο στις 74 είχαμε και στοιχεία και για I^2 και για p-value ετερογένειας. Πραγματοποιήθηκαν επιπλέον ταξινομήσεις για την ετερογένεια με βάση τον πληθυσμό για την κάθε νόσο ξεχωριστά. Στις Εικόνες 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 6.10 δίνονται οι ταξινομήσεις για το I^2 ετερογένειας και στις Εικόνες 6.11, 6.12, 6.13, 6.14, 6.15 για το p value ετερογένειας.

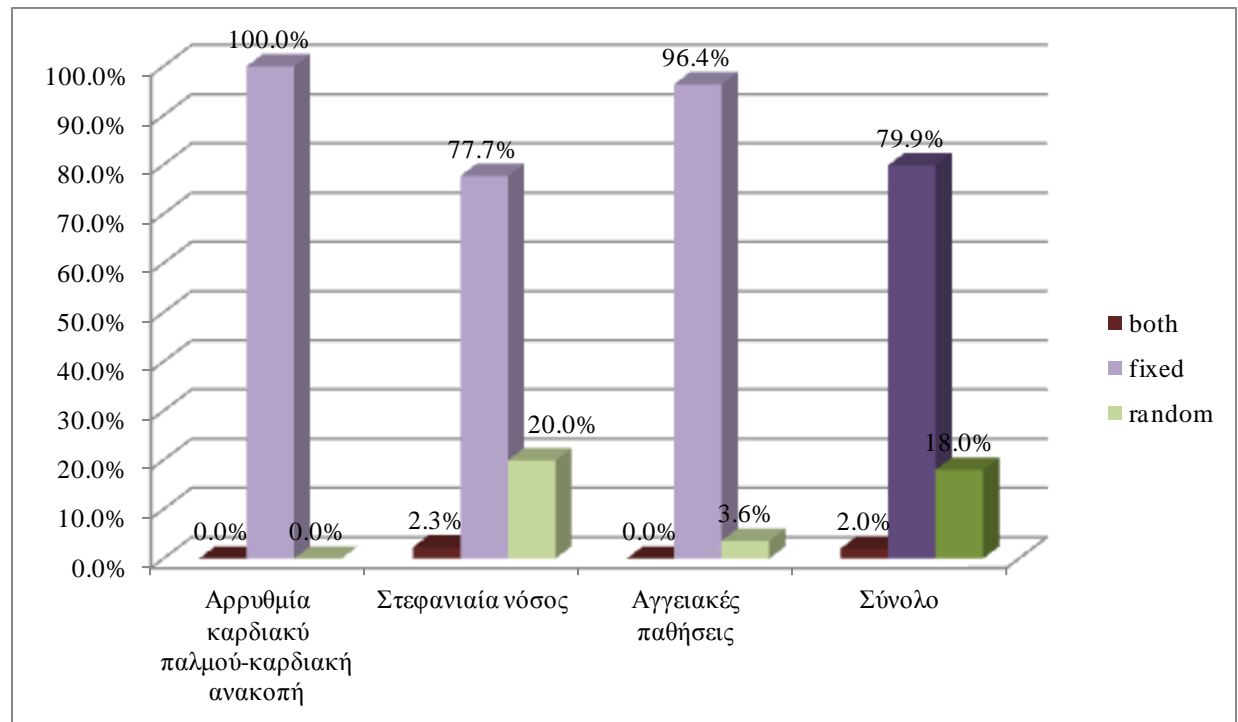


Εικόνα 3.6: Ταξινόμηση όλων των εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας και I^2

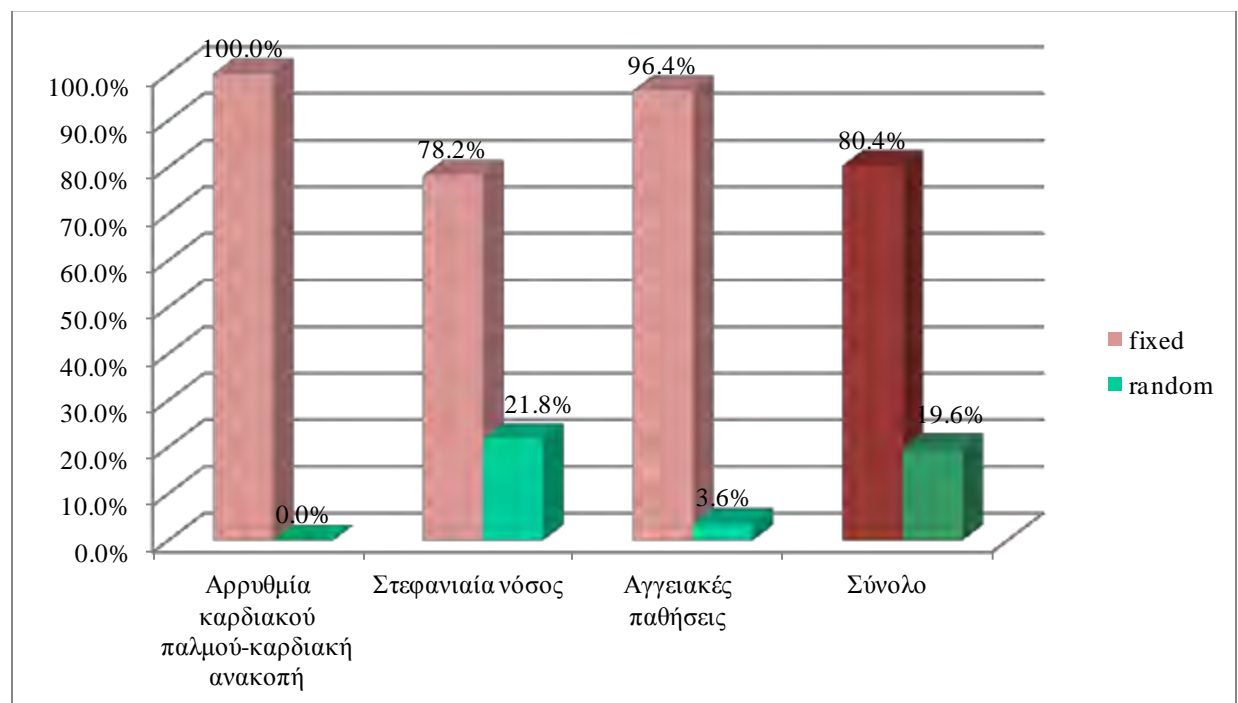
3.2.1.3 Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη στατιστική μέθοδο ανάλυσης

Καταγράψαμε τις στατιστικές μεθόδους σύμφωνα με τις οποίες έγιναν οι μελέτες (random-τυχαίων επιδράσεων, fixed-σταθερών επιδράσεων). Αν δινόταν μία μέθοδος, καταγράφαμε τα δεδομένα αυτής και τη θεωρήσαμε ως την επιλεγείσα μέθοδο. Αν δίνονταν και οι δύο μέθοδοι αλλά μόνο η μία ήταν στατιστικά σημαντική, τότε καταγράφαμε τα δεδομένα αυτής. Αν σε κάποια περίπτωση δίνονταν και οι δύο μέθοδοι -random και fixed- και παρουσίαζαν και οι δύο σημαντική στατιστική συσχέτιση, τότε ανάλογα με την ετερογένεια επιλέγαμε ποια από τις δύο θα κρατούσαμε. Αν η ετερογένεια υπήρχε και ήταν στατιστικά σημαντική, κρατούσαμε τη random, αλλιώς τη fixed, ενώ σε οποιαδήποτε άλλη περίπτωση, καταχωρήσαμε ότι η μέθοδος ήταν η fixed. Στην Εικόνα 3.7 φαίνονται ταξινομημένες οι μελέτες σύμφωνα με τη αναφερόμενη μέθοδο ενώ στην Εικόνα 3.8 η ταξινόμηση είναι σύμφωνα με την επιλεγείσα μέθοδο. Για την αρρυθμία καρδιακού παλμού έχουμε καταχωρήσει 40 εγγραφές, για τη στεφανιαία νόσο 1002 και τέλος για τις αγγειακές παθήσεις 83 στο σύνολο των 1125 εγγραφών. Στις Εικόνες 3.9, 3.10, 3.11, 3.12, 3.13

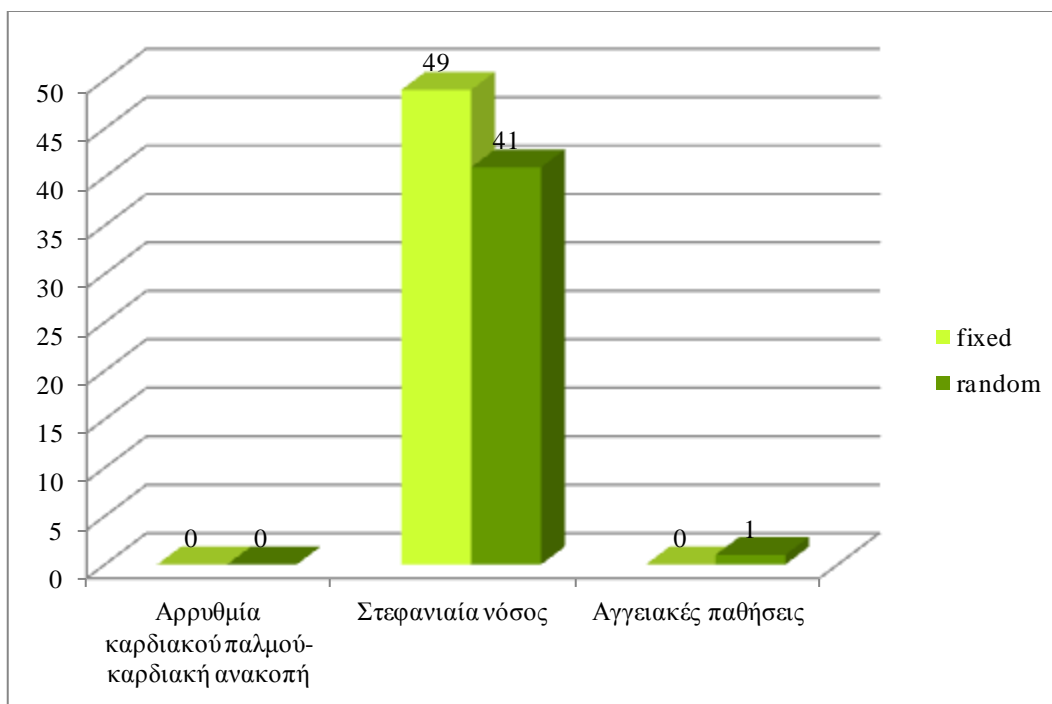
δίνονται οι ταξινομήσεις των εγγραφών με βάση την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο για την κάθε νόσο και πληθυσμιακή ομάδα ξεχωριστά.



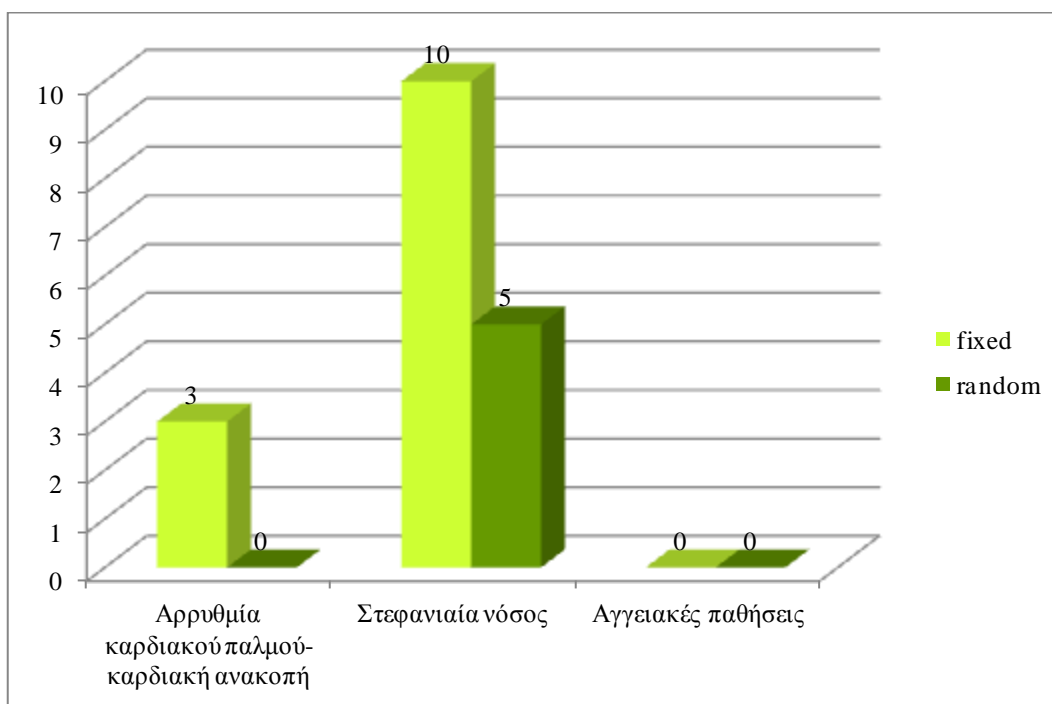
Εικόνα 3.7: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την αναφερόμενη στατιστική μέθοδο ανάλυσης



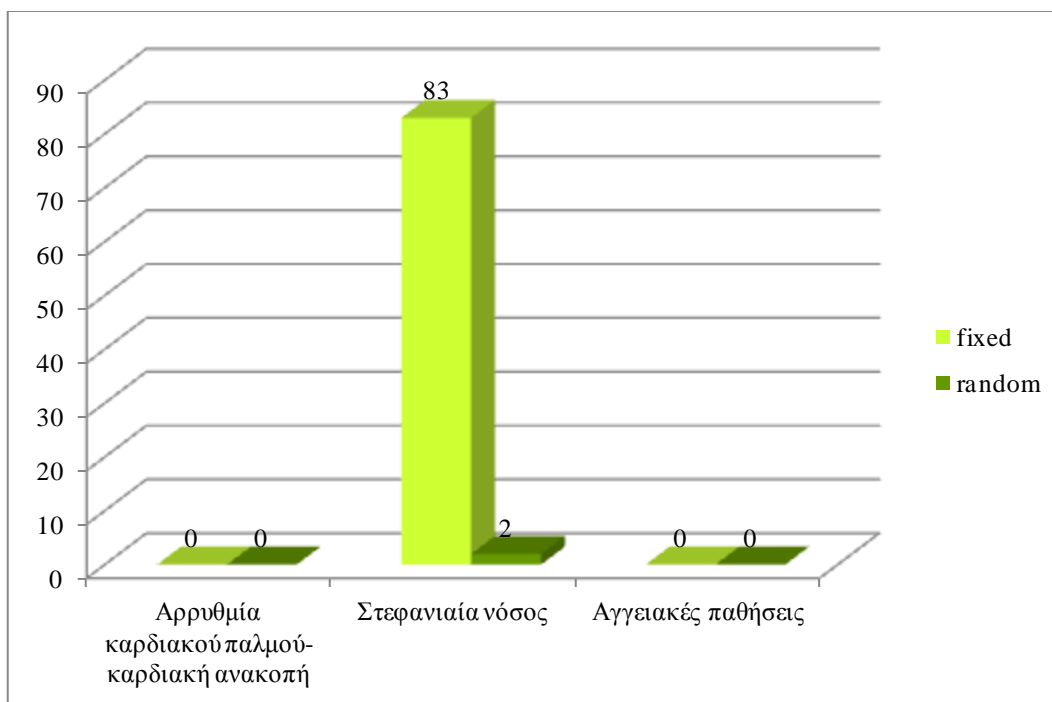
Εικόνα 3.8: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης



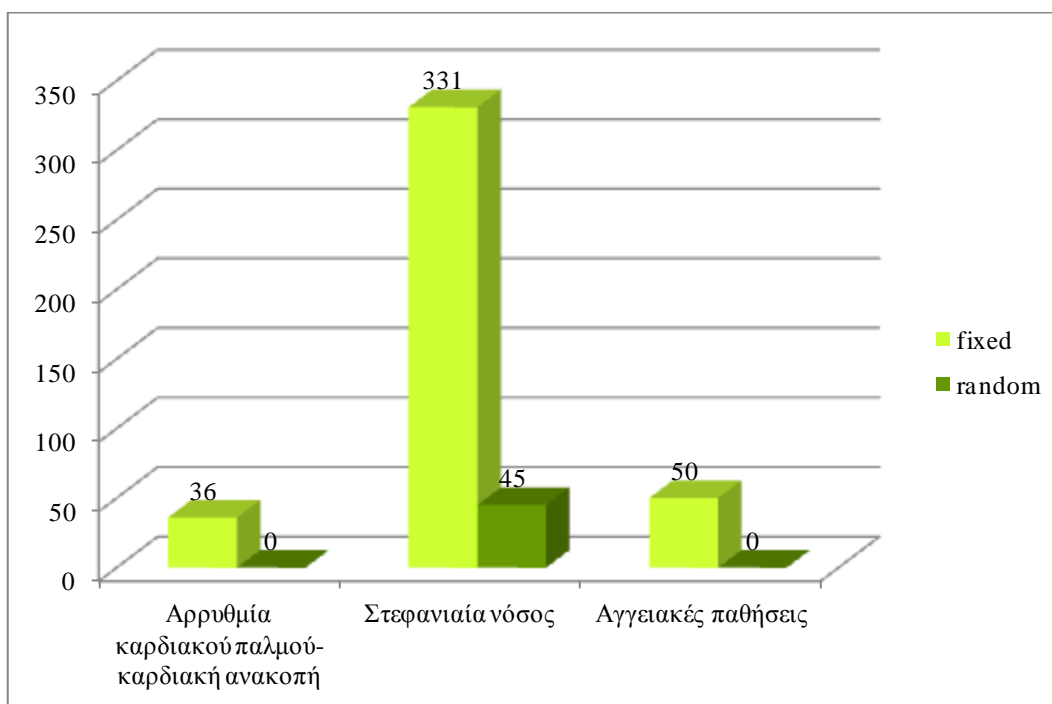
Εικόνα 3.9: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης για τους Ασιάτες



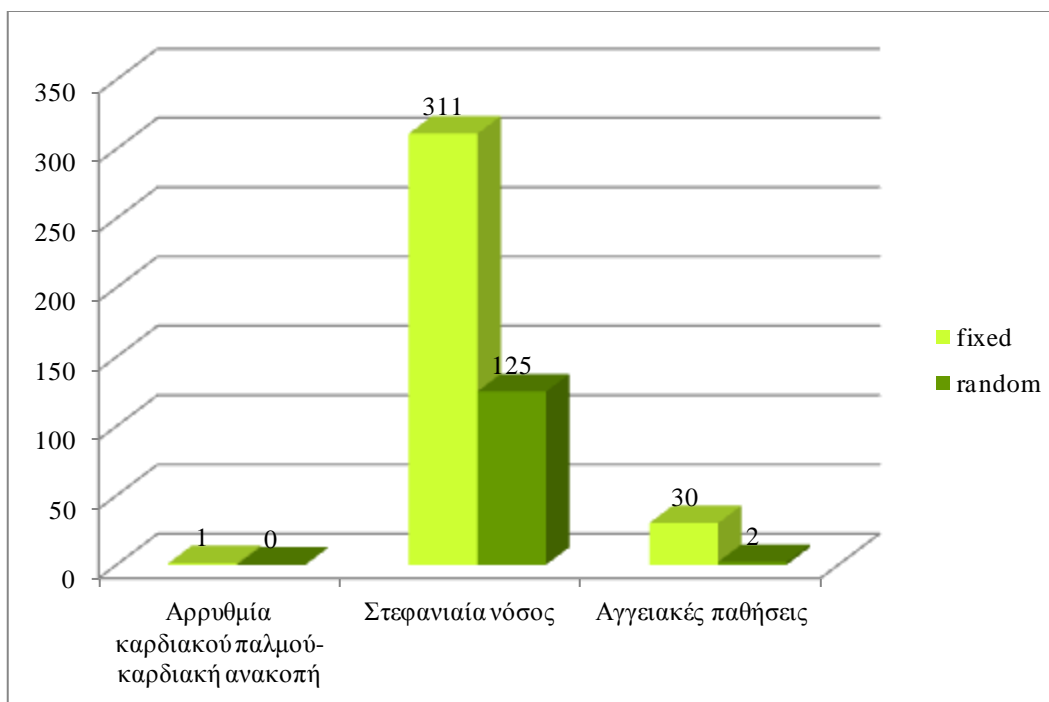
Εικόνα 3.10: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης για τους Μαύρους



Εικόνα 3.11: Ταξινόμηση των εγγράφων σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης για τον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής



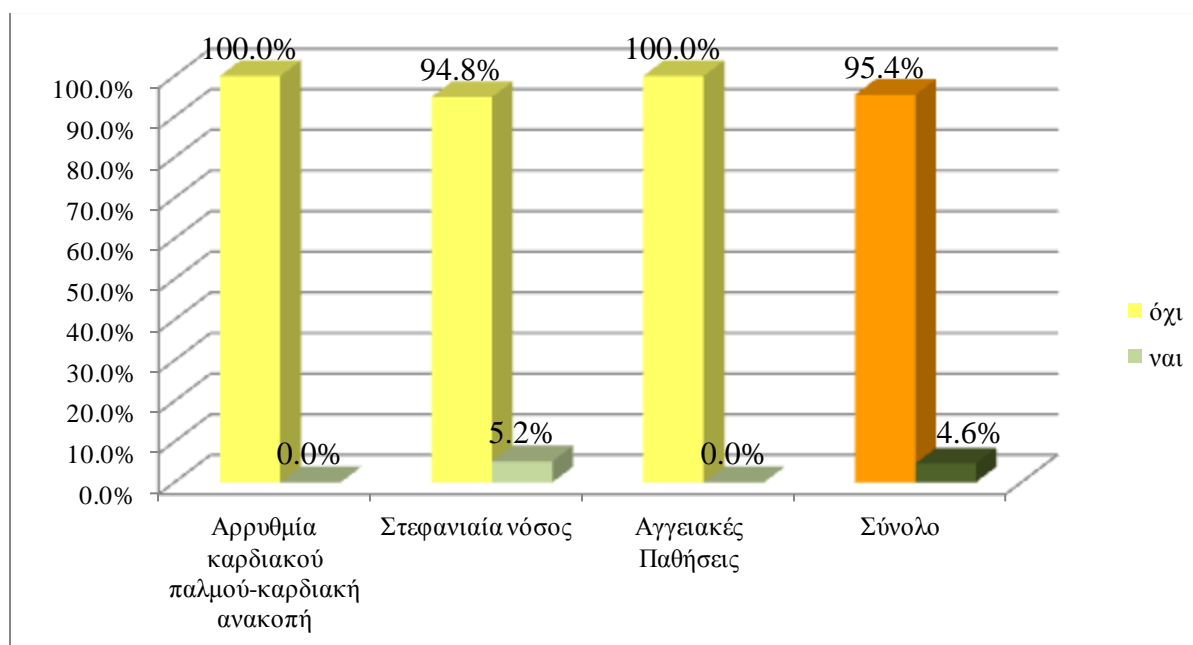
Εικόνα 3.12: Ταξινόμηση των εγγράφων σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης για τους λευκούς



Εικόνα 3.13: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης για τους μεικτούς πληθυσμούς

3.2.1.4 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για την ύπαρξη μεροληψίας

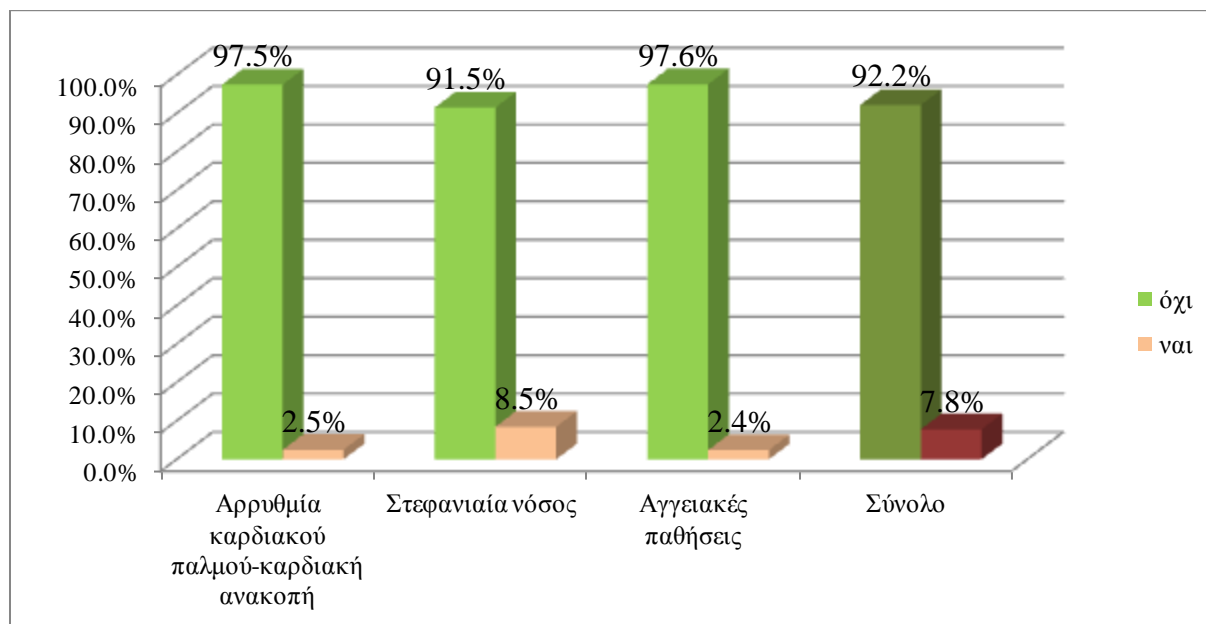
Καταγράψαμε την ύπαρξη ή μη, μεροληψίας. Όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.14 στα περισσότερα άρθρα δεν αναφερόταν καθόλου αυτή η πληροφορία. Αυτά τα άρθρα συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας και θεωρήσαμε ότι υπονοούν την ανυπαρξία μεροληψίας.



Εικόνα 3.14: Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για την ύπαρξη μεροληψίας

3.2.1.5 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για το αν υπήρχαν τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων

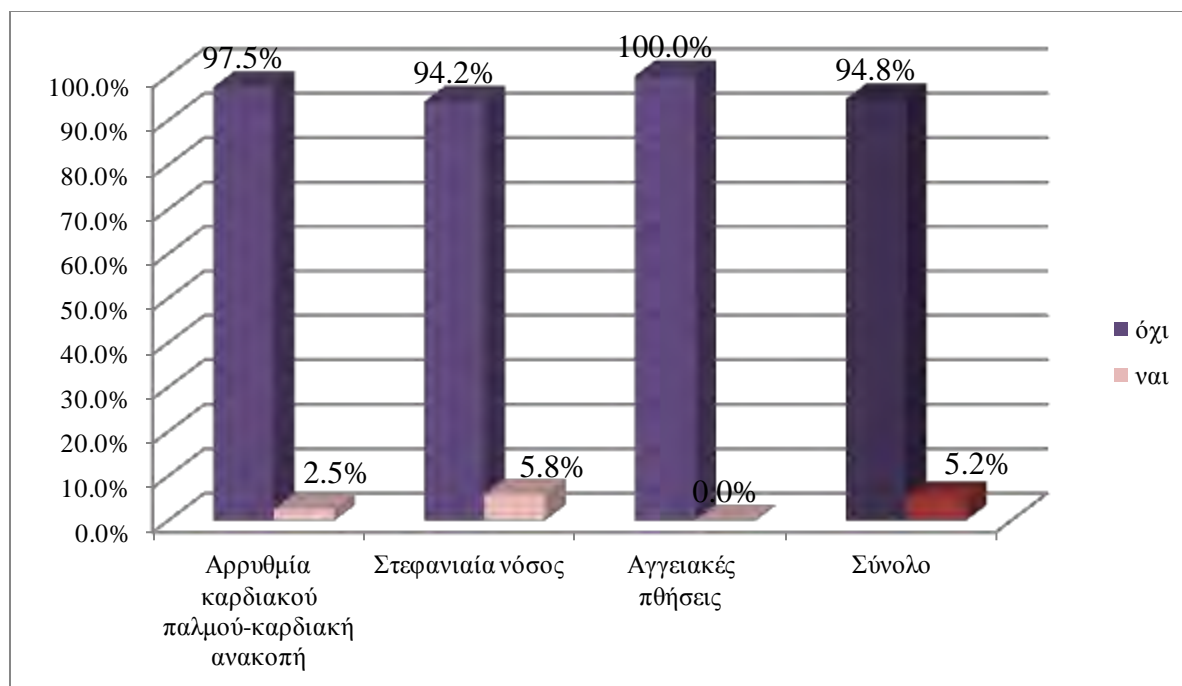
Λέγοντας δεδομένα εννοούμε αν σε ένα άρθρο οι συγγραφείς έδιναν τα δεδομένα για γονοτύπους και αλληλόμορφα των επιμέρους μελετών. Η ταξινόμηση των εγγραφών για την κάθε ασθένεια ξεχωριστά αλλά και για το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων ανάλογα με την ύπαρξη των δεδομένων φαίνεται στην Εικόνα 3.15



Εικόνα 3.15: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με το αν δόθηκαν τα δεδομένα των μετ-αναλύσεων

3.2.1.6 Ταξινόμηση όλων των εγγραφών για την ύπαρξη αθροιστικής μετα-ανάλυσης

Σε περίπτωση που είχε γίνει αθροιστική μετα-ανάλυση, δεν κοιτάξαμε τα αποτελέσματά της, καταγράψαμε μόνο το αν πραγματοποιήθηκε. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν είχε γίνει (Εικόνα 3.16).

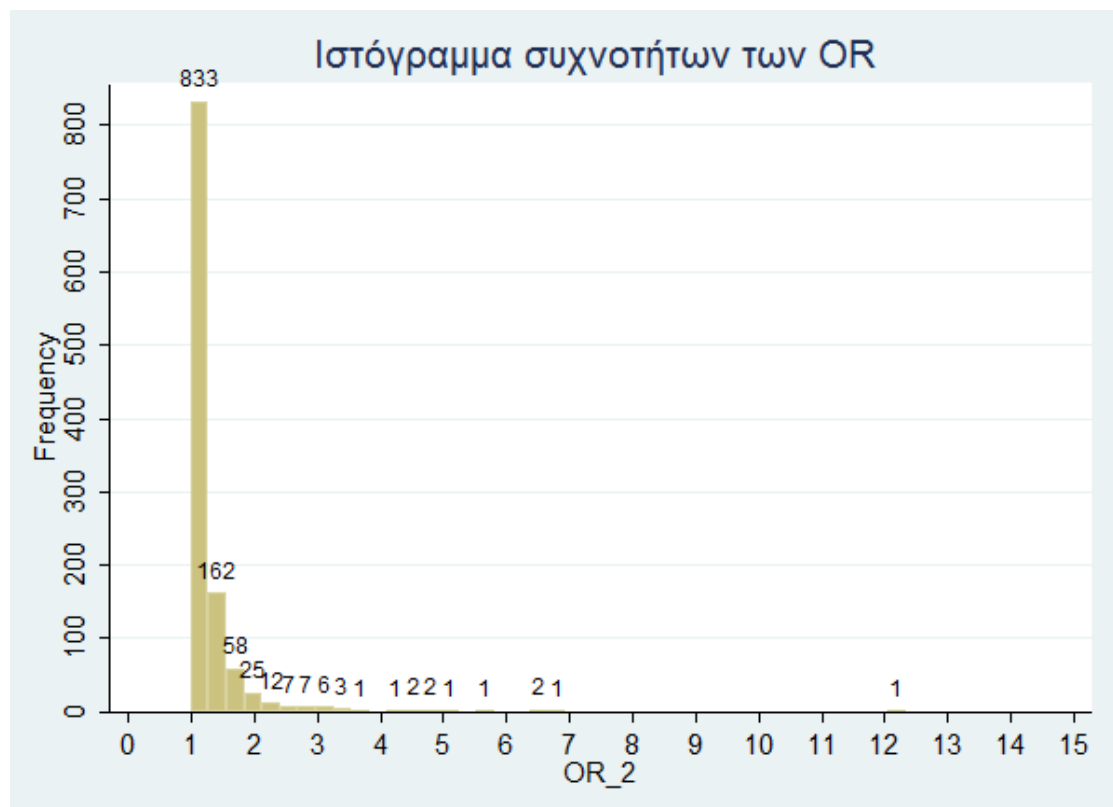


Εικόνα 3.16: Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με το αν έγινε αθροιστική μετα-ανάλυση

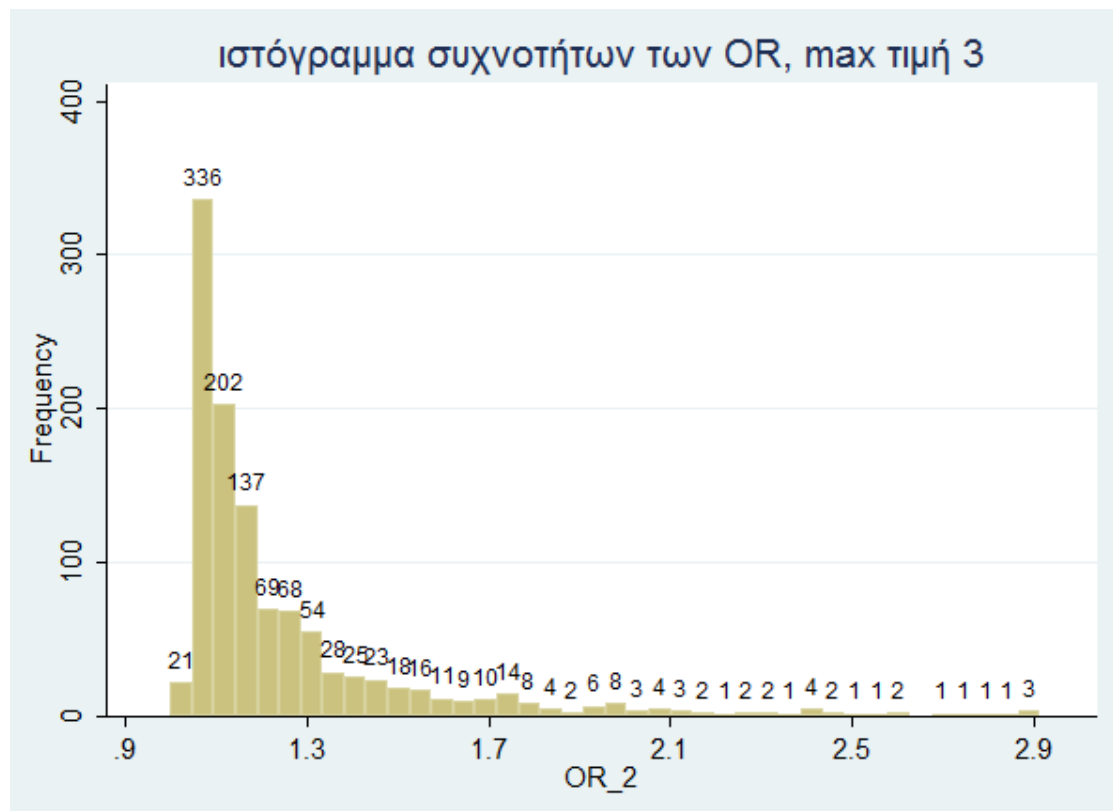
3.2.2 Στατιστική ανάλυση και ιστογράμματα συχνοτήτων για τις ποσοτικές μεταβλητές για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Δημιουργήσαμε ιστογράμματα συχνοτήτων με το πρόγραμμα STATA 10 για τα Odds Ratio και τα διαστήματά τους, για το p-value συσχέτισης και ετερογένειας και το I^2 . Για το OR δημιουργήσαμε κάποια επιπλέον ιστογράμματα για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας ξεχωριστά, έτσι ώστε να φαίνονται οι διαφορές από μοντέλο σε μοντέλο. (Εικόνες 6.18, 6.19, 6.20).

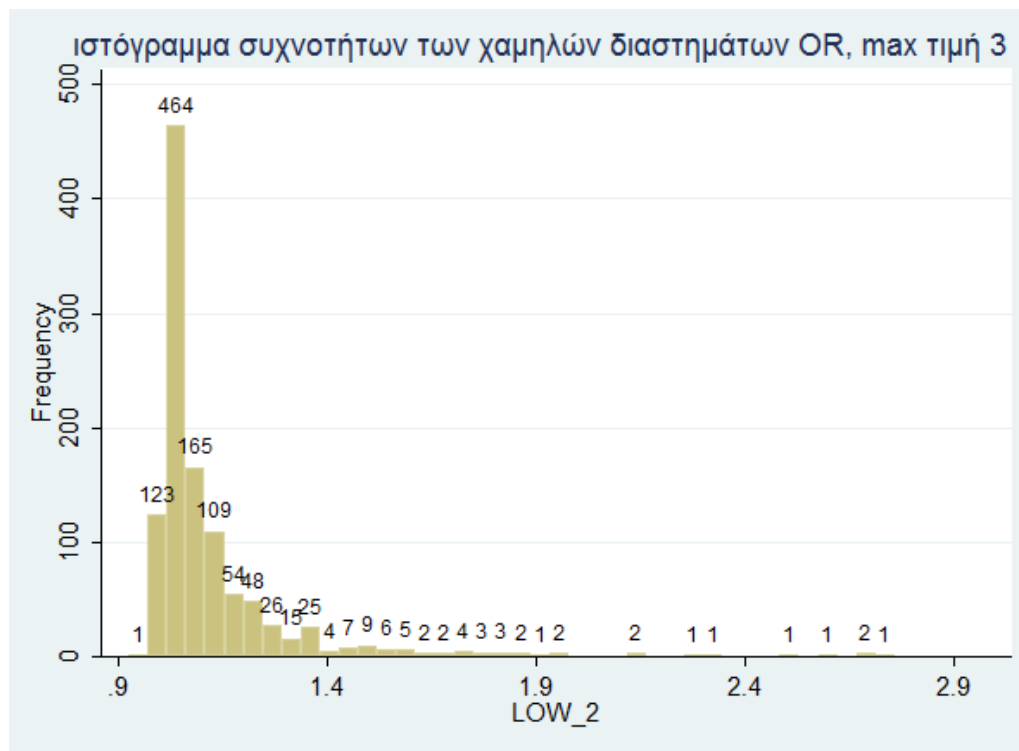
Στην Εικόνα 3.17 δίνεται το ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR με όλες τις τιμές και στις Εικόνες 6.16 και 6.17 τα χαμηλά και υψηλά διαστήματα αντίστοιχα, ανεξαρτήτως καρδιαγγειακής ασθένειας και μοντέλου κληρονομικότητας, ενώ στην Εικόνα 3.18 δίνεται το ίδιο ιστόγραμμα με μέγιστη τιμή 3. Στις Εικόνες 3.19 και 3.20 δίνονται τα διαστήματα των OR ανεξαρτήτου νόσου, φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας, με μέγιστη τιμή 3. Τα αποτελέσματα των OR κυμαίνονται από 1,1 μέχρι 1,3. Στις Εικόνες 3.21, 3.22, 3.23, 3.24, 3.25 δίνονται τα ιστογράμματα συχνοτήτων των OR για την κάθε πληθυσμιακή ομάδα ξεχωριστά, με μέγιστη τιμή 3.



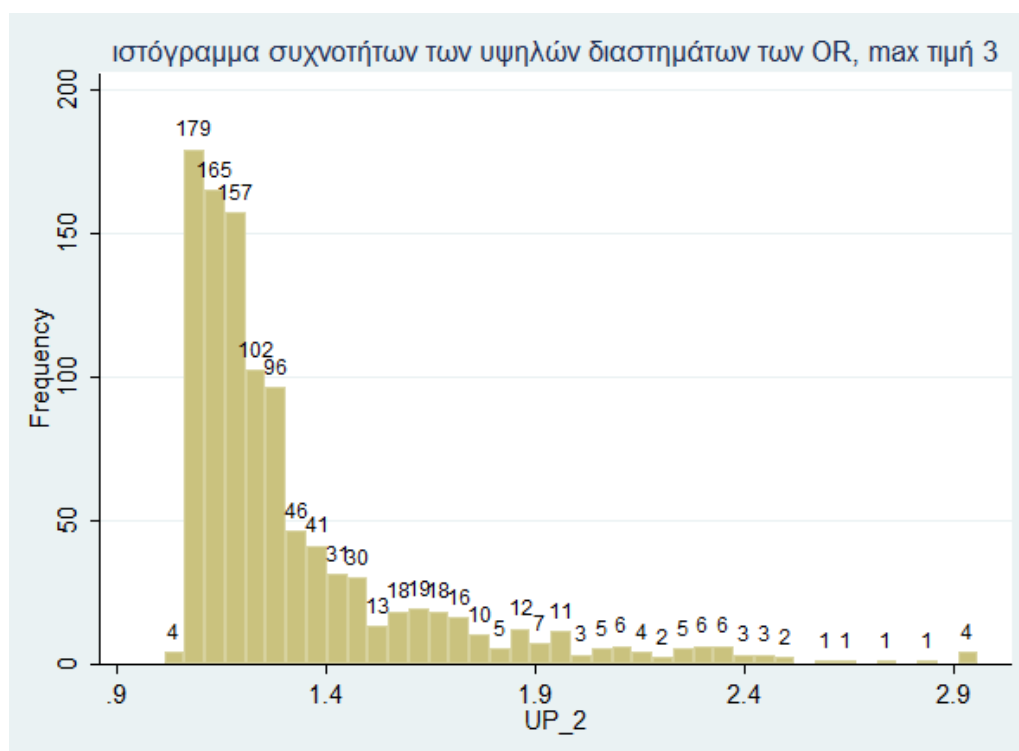
Εικόνα 3.17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το OR με όλες τις τιμές ανεξαρτήτως νόσου, φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



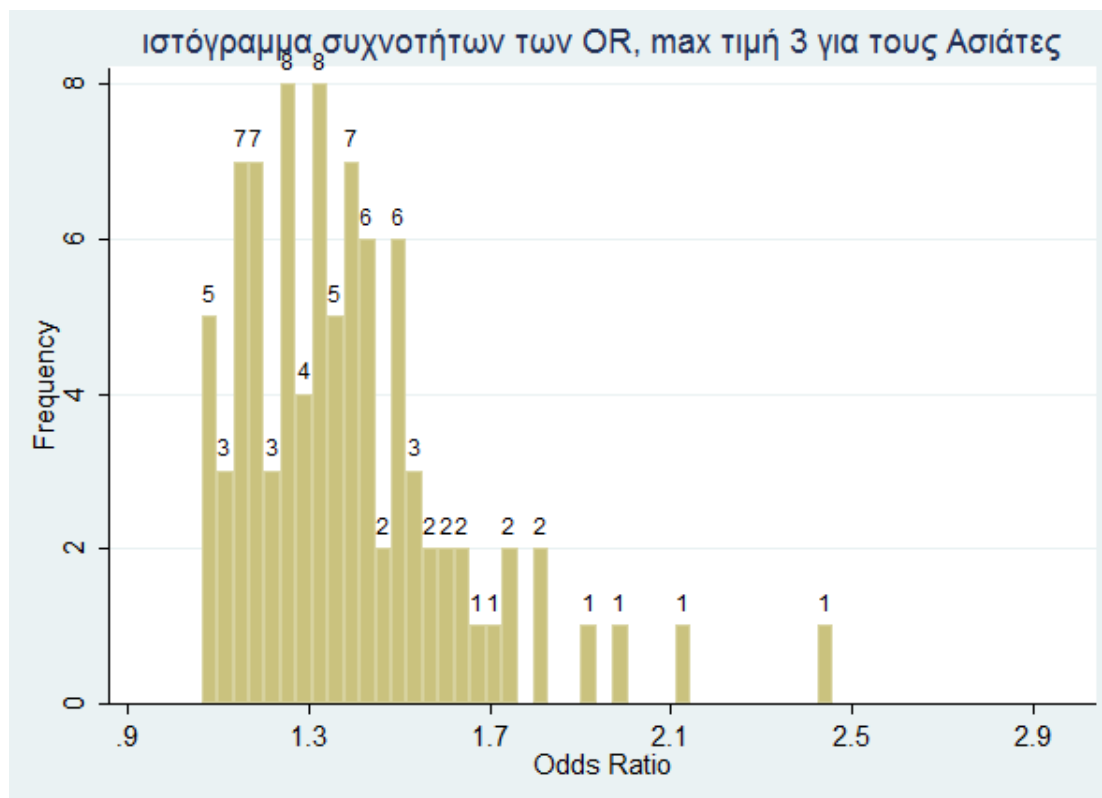
Εικόνα 3.18: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τα OR με μέγιστη τιμή 3, ανεξαρτήτως νόσου, φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



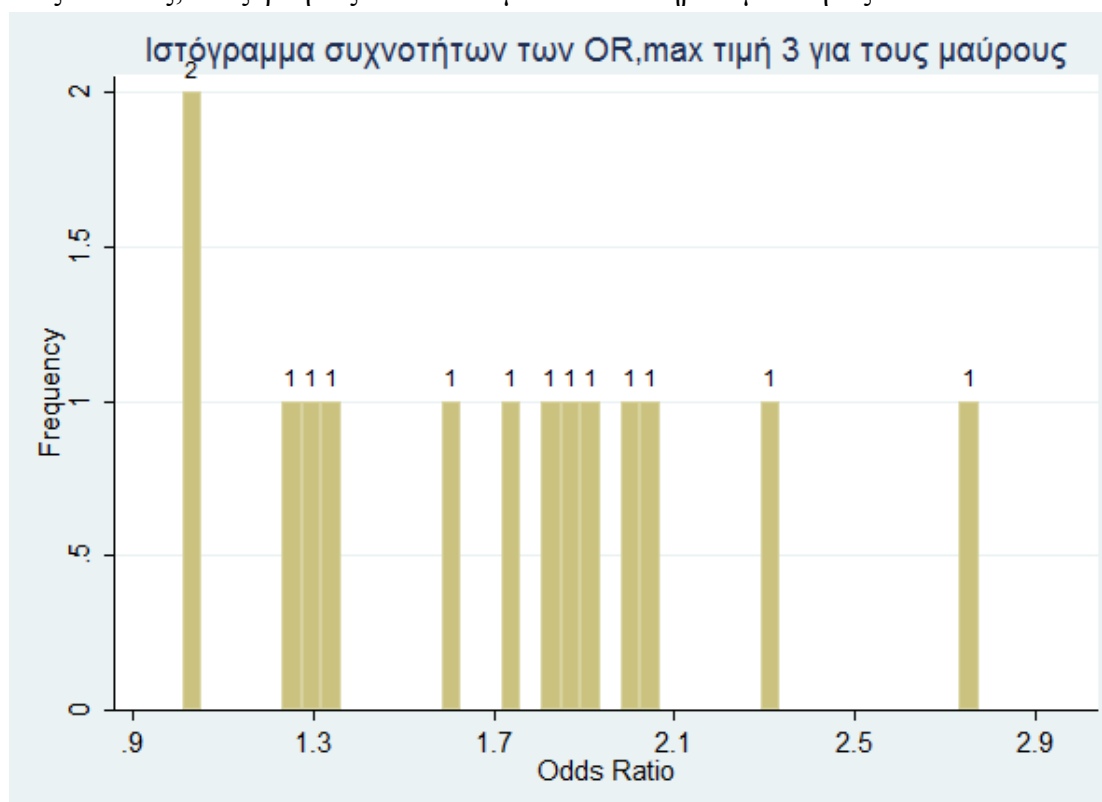
Εικόνα 3.19: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των κάτω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, ανεξαρτήτως νόσου, φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



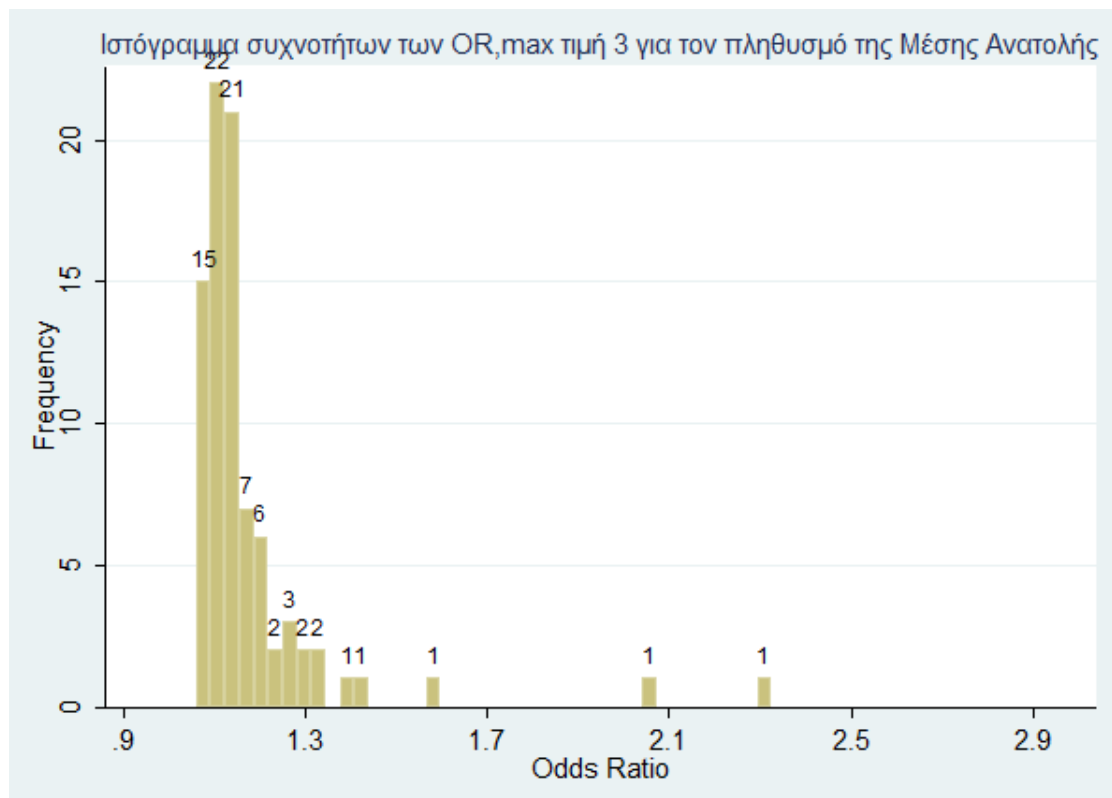
Εικόνα 3.20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, ανεξαρτήτως νόσου, φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



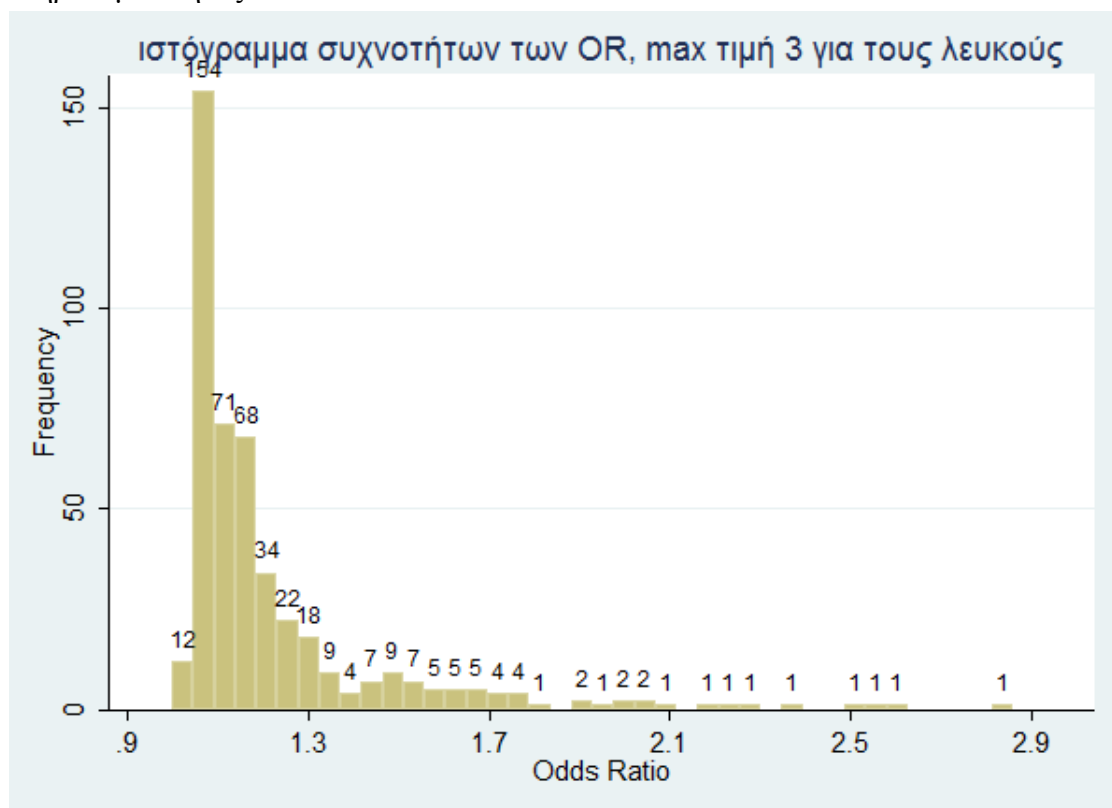
Εικόνα 3.21: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, για τους Ασιάτες, ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας



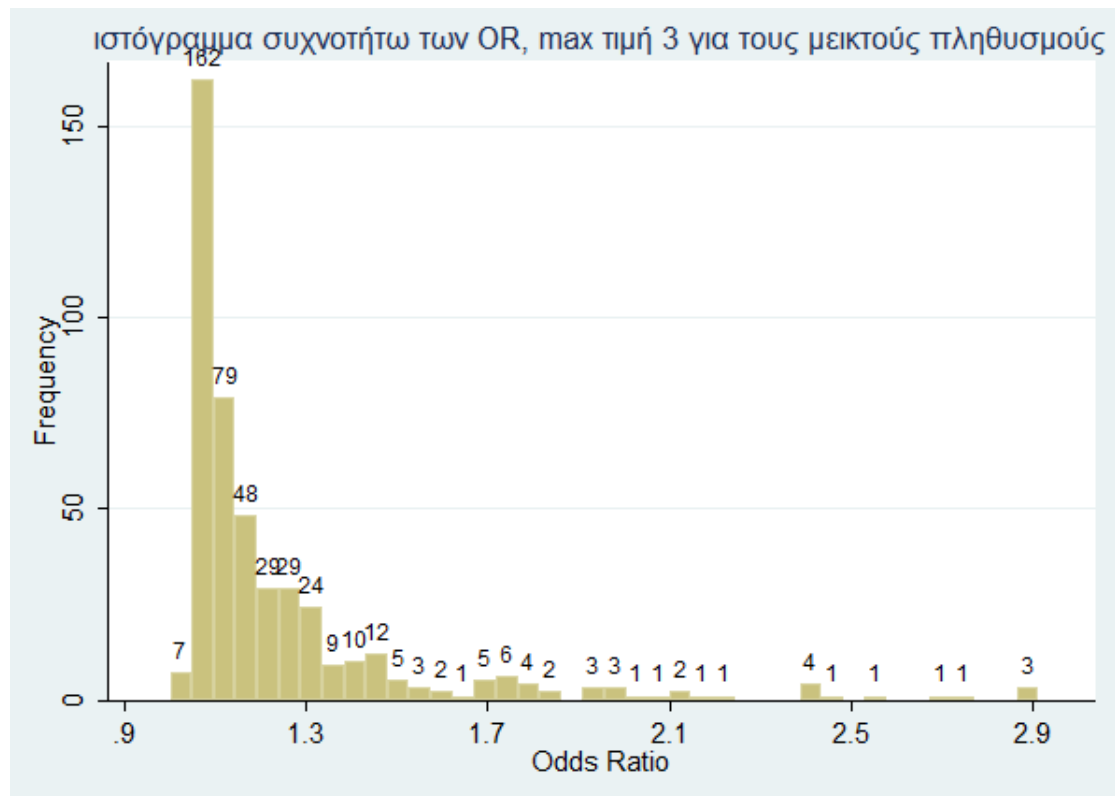
Εικόνα 3.22: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, για τους μαύρους, ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας



Εικόνα 3.23: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, για τον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής, ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας

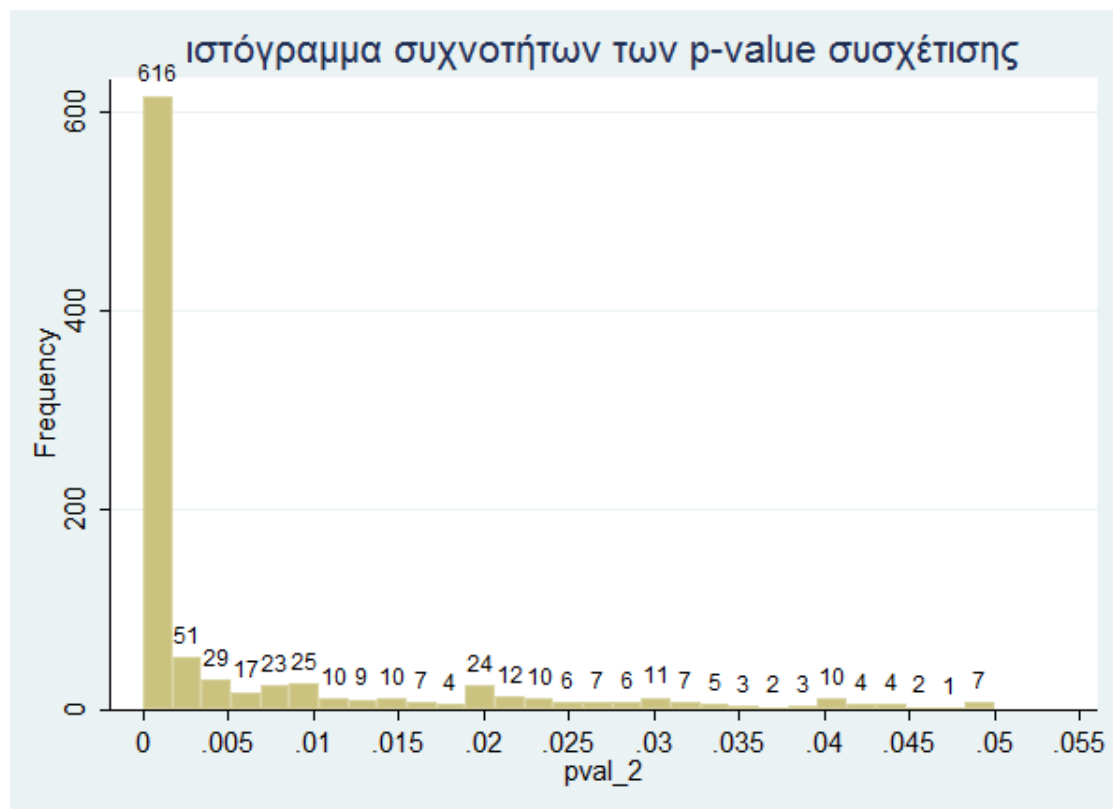


Εικόνα 3.24: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, για τους λευκούς, ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας



Εικόνα 3.25: Ιστόγραμμα συχνότητων των άνω ορίων των OR με μέγιστη τιμή 3, για τους μεικτούς πληθυσμούς, ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας

Εξίσου σημαντική πληροφορία για τη σημαντική συσχέτιση ή μη, των πολυμορφισμών με τη νόσο, αποτελεί και το p-value συσχέτισης. Το ιστόγραμμά του δίνεται στην Εικόνα 3.26. Οι τιμές βρέθηκαν χαμηλές όπως αναμενόταν, σύμφωνα με τα κριτήρια επιλογής των μελετώμενων συσχετίσεων.



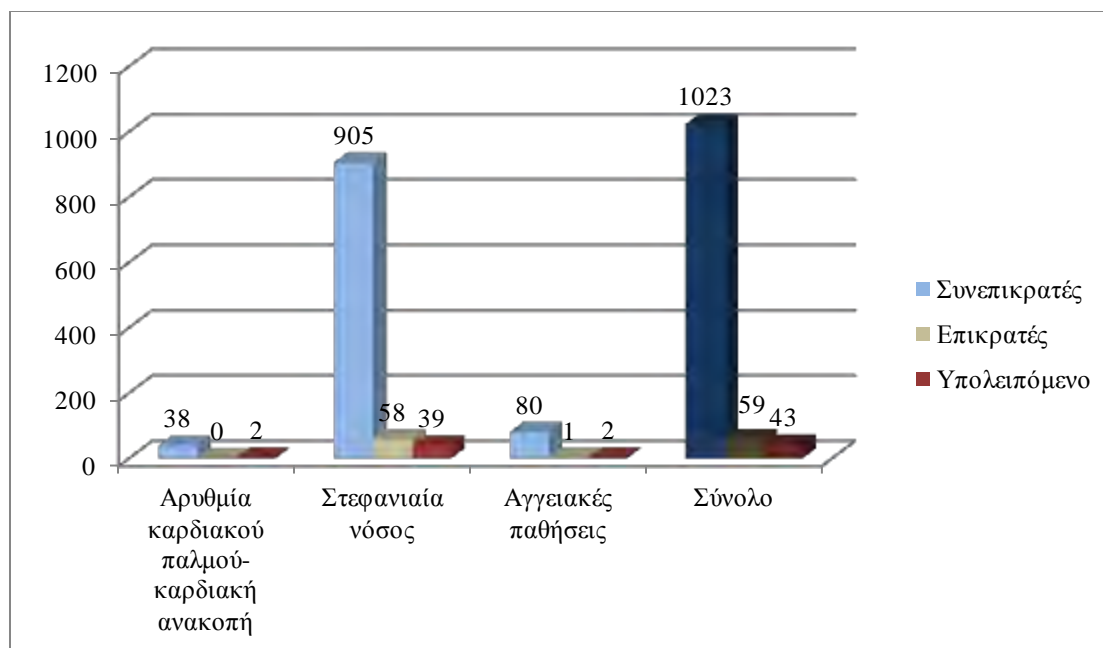
Εικόνα 3.26: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του p-value συσχέτισης ανεξαρτήτως νόσου, μοντέλου κληρονομικότητας και φυλής

Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας. Αν για έναν πολυμορφισμό σε ένα άρθρο μας έδινε δεδομένα για ένα μόνο μοντέλο τότε καταγράφαμε τα δεδομένα αυτού. Αν όμως μας έδινε δεδομένα για δύο ή και για τα τρία μοντέλα, τότε υπολογίζαμε το z-score για το καθένα και κρατούσαμε τα δεδομένα για το μοντέλο με το πιο ισχυρό z-score. Βρέθηκε το συνεπικρατές μοντέλο να υπερισχύει στους περισσότερους πολυμορφισμούς συνολικά αλλά και για την κάθε ασθένεια ξεχωριστά, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 3.27

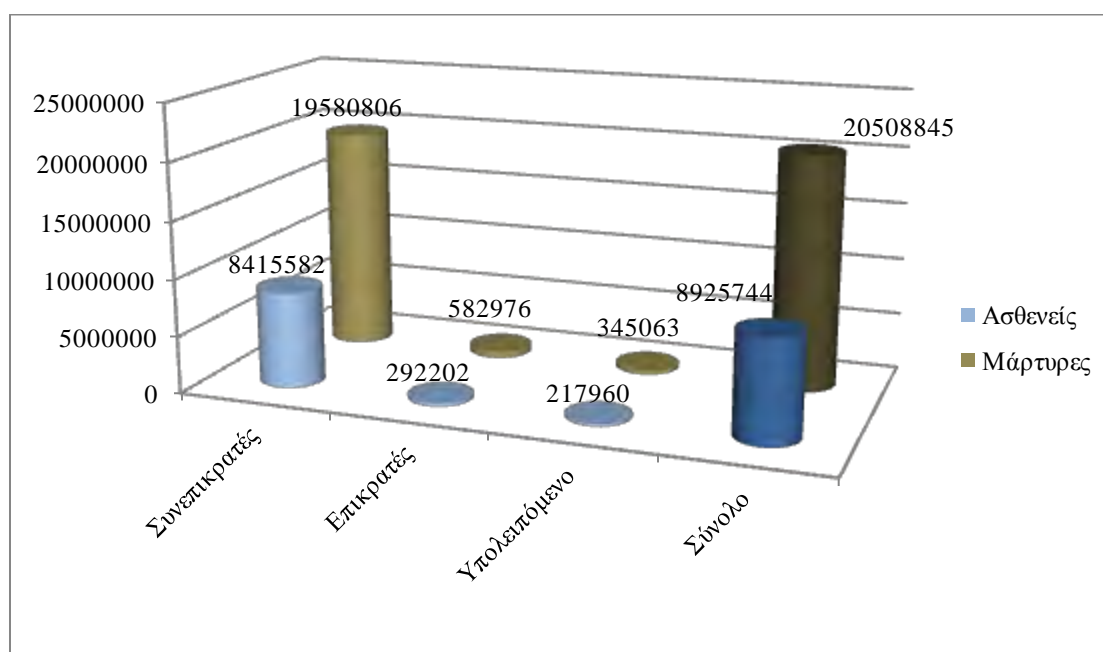
Καταγράφηκε επίσης, ο αριθμός των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα περισσότερα αποτελέσματα αφορούσαν το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Αναλυτικά τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 3.4, Εικόνα 3.28 και Πίνακες 6.6, 6.7, 6.8

Πίνακας 3.4: Ταξινόμηση των μελετών με βάση το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας

	Εγγραφές	Μελέτες
Συνεπικρατές μοντέλο	1023	6239
Επικρατές μοντέλο	59	590
Υπολειπόμενο μοντέλο	43	456
Σύνολο	1125	7285



Εικόνα 3.27: Ταξινόμηση όλων των εγγραφών ανά μοντέλο κληρονομικότητας



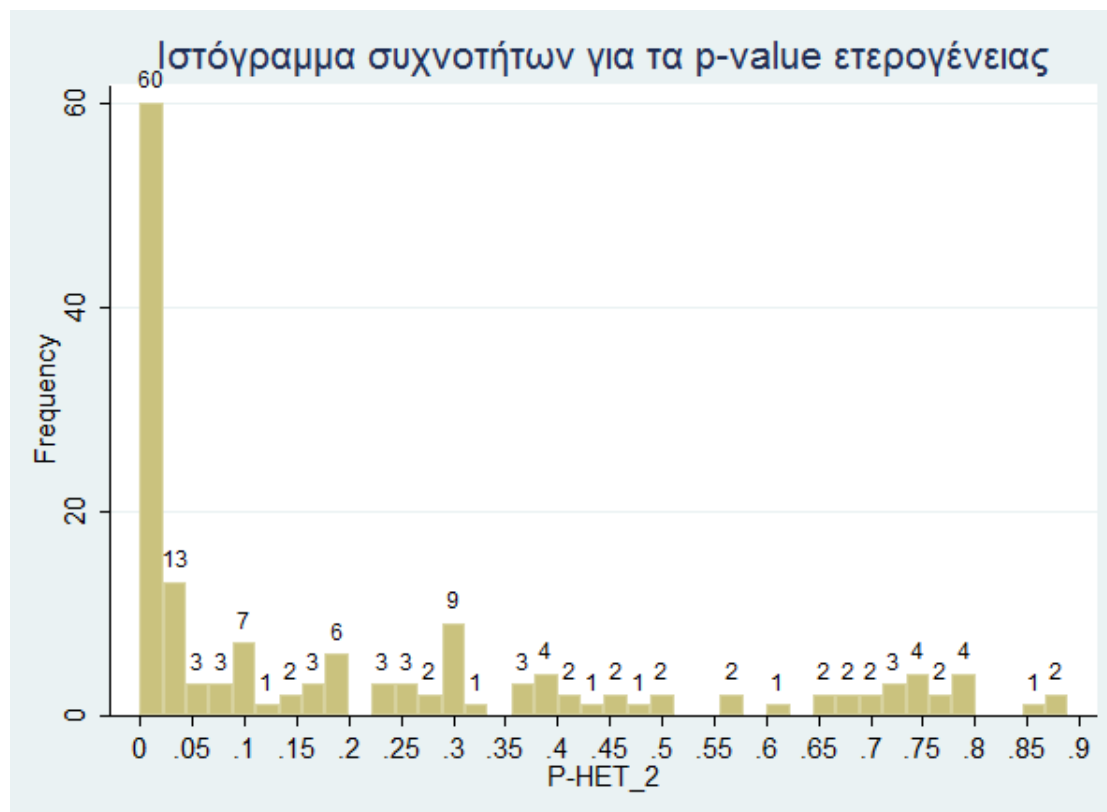
Εικόνα 3.28: Ταξινόμηση των ασθενών και των μαρτύρων ανάλογα με το μοντέλο κληρονομικότητας

Στον Πίνακα 3.5 φαίνονται οι μελέτες για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας ξεχωριστά και ταξινομήσαμε τα δεδομένα τους στα διαστήματα που αναγράφονται σύμφωνα με τα κριτήρια Venice [74, 79]. Τα ιστογράμματα συχνοτήτων των OR για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας, βρίσκονται στο παράρτημα, Εικόνες 6.18, 6.19, 6.20.

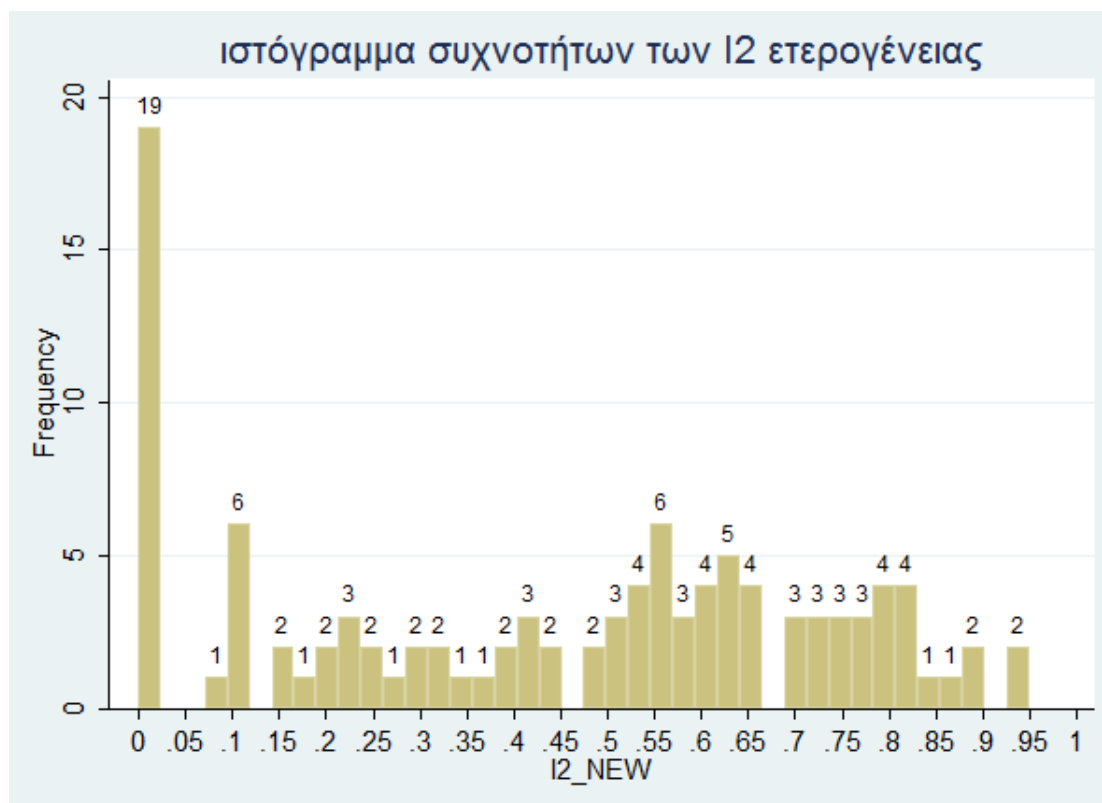
Πίνακας 3.5: Αριθμός των εγγραφών για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα που έδινε OR στα παρακάτω διαστήματα που προκύπτουν από τα κριτήρια Venice

	OR<1,15	1,15<=OR<=1,8	OR>1,8
Συνεπικρατές	579	383	61
Επικρατές	14	39	6
Υπολειπόμενο	7	27	9

Δημιουργήσαμε και ιστογράμματα συχνοτήτων για τα χαρακτηριστικά της ετερογένειας, 85 μελέτες είχαν σημαντική ετερογένεια με βάση το p-value ετερογένειας (κατώφλι το 0,10), ενώ οι υπόλοιπες 71 όχι, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3.29. Όμοια στην Εικόνα 3.30 δίνεται το αντίστοιχο ιστόγραμμα για το I^2 , όπου 18 μελέτες εμφανίζουν σημαντική ετερογένεια, ενώ οι υπόλοιπες 89 όχι (κατώφλι το 0.75).



Εικόνα 3.29: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τα P-value ετερογένειας



Εικόνα 3.30: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για τα I^2 ετερογένειας

Τα ίδια αποτελέσματα για την ετερογένεια με βάση I^2 , προκύπτουν και από τον Πίνακα 3.6. Οι μελέτες χωρίστηκαν με βάση τον πληθυσμό, και τα δεδομένα τους κατηγοριοποιήθηκαν ως προς I^2 σε τέσσερα διαστήματα. Η ετερογένεια χωρίστηκε σε διαστήματα για να είναι ξεκάθαρο πόσες μελέτες έδιναν στατιστικά σημαντική ετερογένεια και πόσες όχι. Τα διαστήματα προκύπτουν έτσι ώστε να χωρίζεται η ετερογένεια σε μικρή, μέτρια και μεγάλη [73, 74]. Από 75% και άνω θεωρείται αρκετά υψηλή ετερογένεια.

Πίνακας 3.6: Αριθμός των εγγραφών για την κάθε φυλή σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα που έδιναν I^2 ετερογένειας στα παρακάτω διαστήματα

	$I^2 \leq 0,25$	$0,25 < I^2 \leq 0,50$	$0,50 < I^2 \leq 0,75$	$0,75 < I^2 \leq 1,00$
Asian	9	5	7	3
Black				
Middle East			1	
Mixed	22	11	25	12
White	4	1	4	3

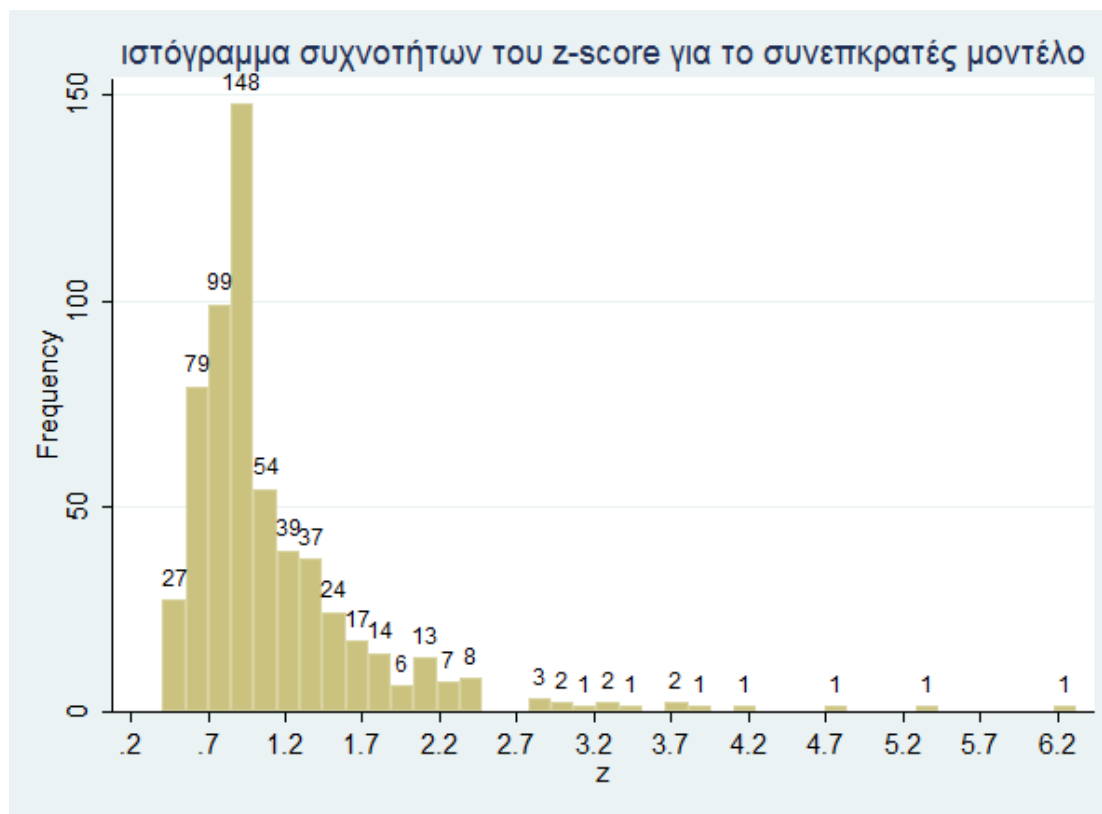
Τέλος κατασκευάστηκαν ιστογράμματα συχνοτήτων για το z-score, τα οποία δείχνουν πόσο σημαντική είναι η συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Όσο πιο μεγάλη η τιμή του z-score τόσο πιο σημαντική η

συσχέτιση. Για να το υπολογίσουμε κρατήσαμε τα δεδομένα μόνο από τους πολυμορφισμούς που παρουσίασαν την πιο σημαντική συσχέτιση με τη νόσο. Για κάθε γονίδιο κρατήσαμε μόνο τον πιο σημαντικό πολυμορφισμό και τα δεδομένα αυτού μόνο συμμετείχαν στα ιστογράμματα για το z-score. Στην Εικόνα 3.31 δίνεται το αντίστοιχο ιστόγραμμα.



Εικόνα 3.31: Ιστόγραμμα συχνοτήτων για το z-score των πιο σημαντικών πολυμορφισμών

Επίσης φτιάξαμε ιστογράμματα συχνοτήτων του z-score για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας ξεχωριστά. Ο σκοπός αυτών των ιστογραμμάτων ήταν να δούμε ποιο μοντέλο ήταν στατιστικά πιο σημαντικό. Παρατηρούμε ότι το συνεπικρατές μοντέλο στην Εικόνα 3.32 παρουσιάζει και μεγαλύτερες τιμές στο z-score αλλά και η συχνότητα εμφάνισης αυτών των τιμών είναι μεγαλύτερη από τα άλλα δύο μοντέλα καθώς το συνεπικρατές μοντέλο ήταν αυτό που κυριαρχούσε συνολικά των άλλων δύο. Όπως φαίνεται στις Εικόνες 3.32, 3.33, 3.34 η κατανομή που παρατηρείται και για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας είναι η ίδια.



Εικόνα 3.32: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 3.33: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

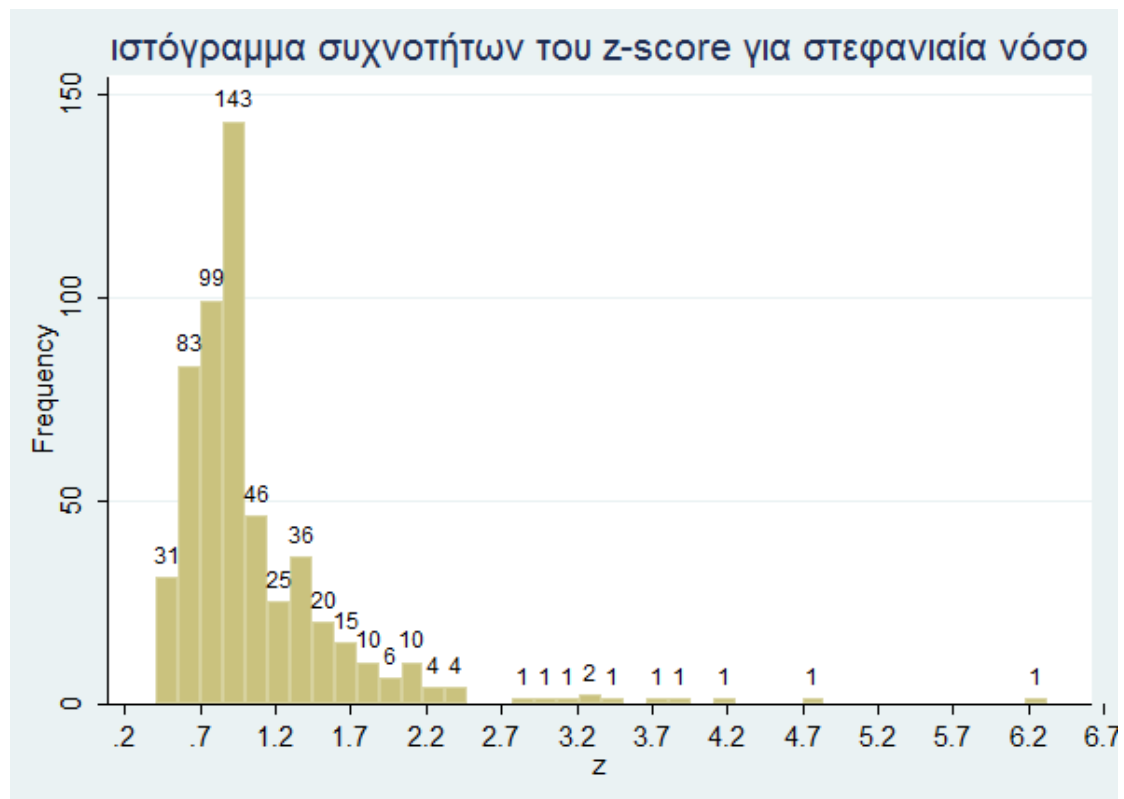


Εικόνα 3.34: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας

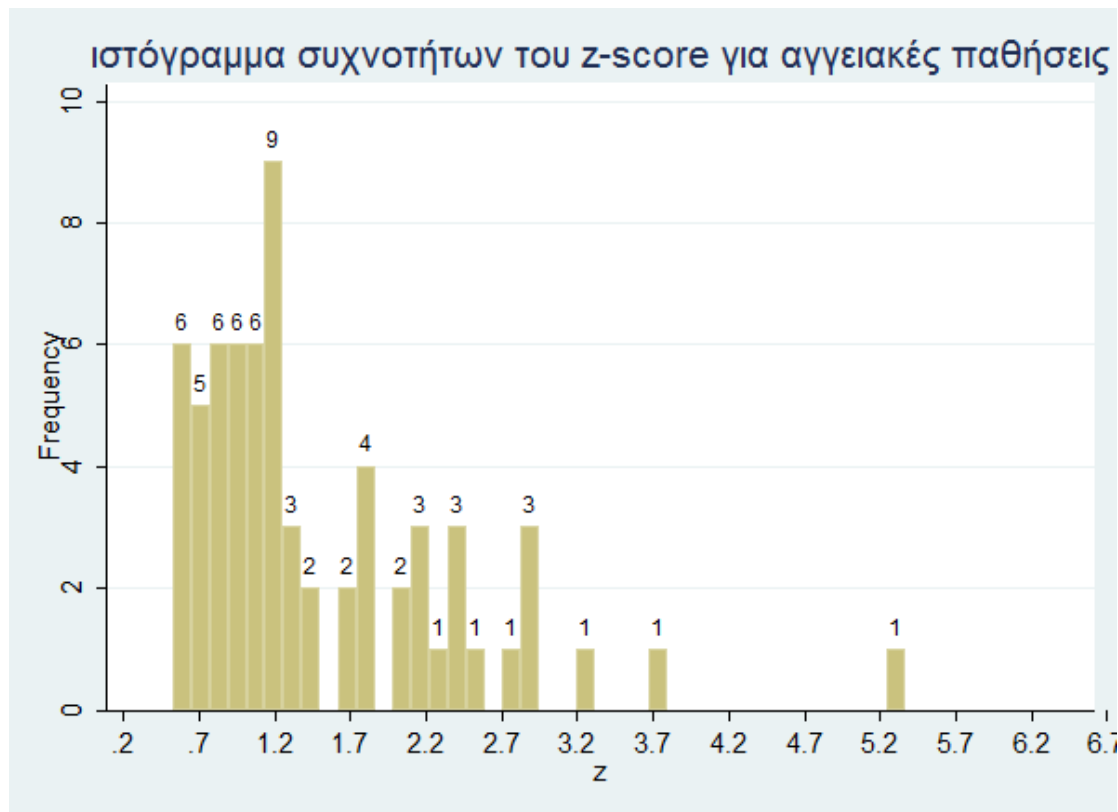
Επίσης, κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για την κάθε καρδιαγγειακή νόσο ξεχωριστά, με σκοπό να φανεί σε ποια νόσο αντιστοιχούν οι πολυμορφισμοί για τους οποίους παρατηρείται μεγαλύτερη συσχέτιση με την κάθε ασθένεια. Τα αντίστοιχα ιστογράμματα βρίσκονται στις Εικόνες 3.35, 3.36, 3.37. Τις πιο υψηλές τιμές παρουσιάζουν η στεφανιαία νόσος και οι αγγειακές παθήσεις.



Εικόνα 3.35: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για αρρυθμία καρδιακού παλμού-καρδιακή ανακοπή



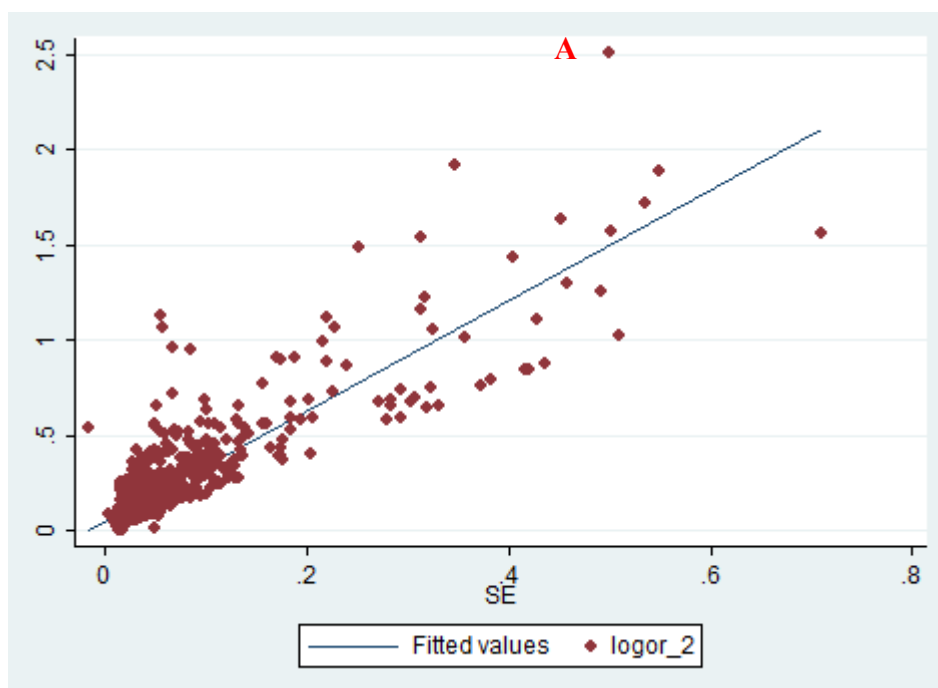
Εικόνα 3.36: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για στεφανιαία νόσο



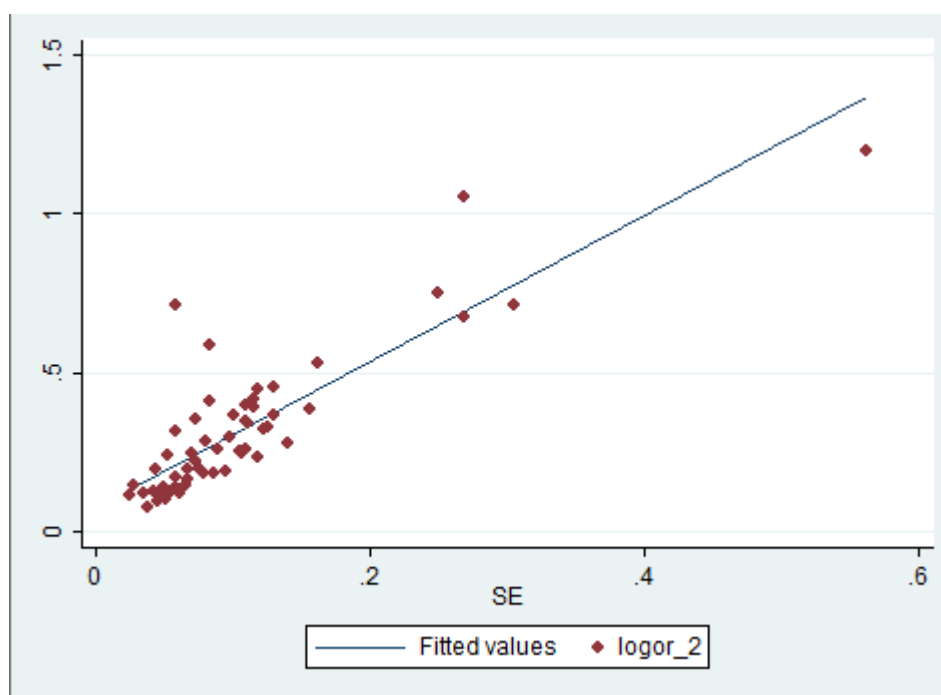
Εικόνα 3.37: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για αγγειακές παθήσεις

3.2.3 Διαγραμματική απεικόνιση (Scatter Plot) του Standard Error και Risk Allele Frequency με τον λογάριθμο Odds Ratio για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

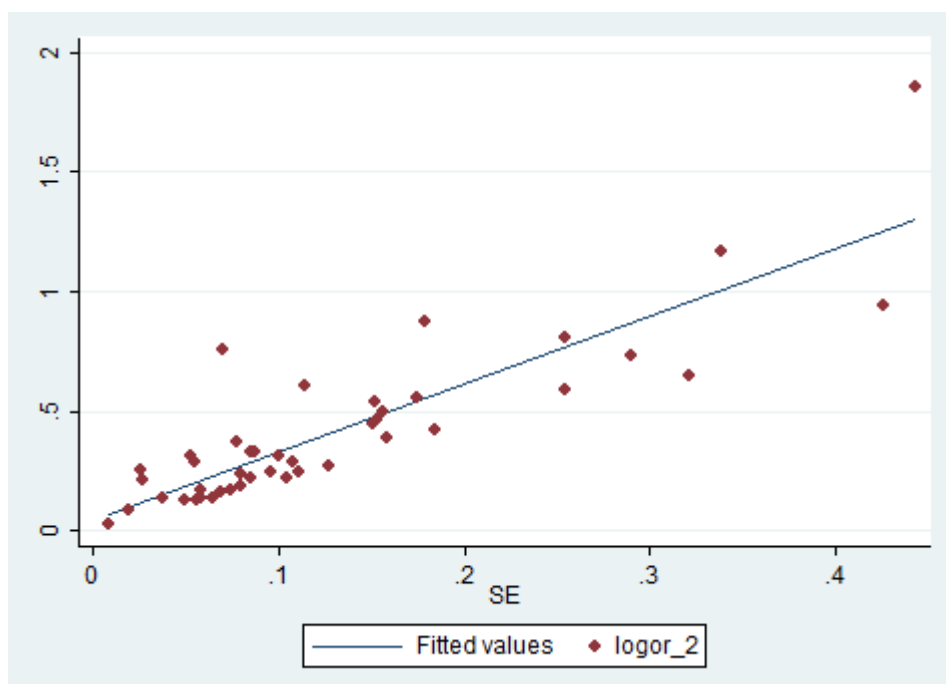
Τα διαγράμματα απεικόνισης Scatter Plot περιγράφουν τη δυσδιάστατη κατανομή δύο ποσοτικών μεταβλητών. Κάθε σημείο απεικονίζει ένα ζευγάρι τιμών των υπό εξέταση μεταβλητών (απλή συσχέτιση μεταβλητών εφόσον μιλάμε για δύο τιμές). Εντοπίζονται εύκολα συσχετίσεις και οι ακραίες τιμές εκτός ευθείας παλινδρόμησης δείχνουν τη μη συσχέτιση των μεταβλητών [88]. Στις Εικόνες 3.38, 3.39, 3.40 δίνονται τα διαγράμματα για το standard error (SE) για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας. Παρατηρούμε πως για όλα τα μοντέλα κληρονομικότητας η σχέση που περιγράφει τον λογάριθμο του OR και το SE, είναι η ίδια. Υπάρχει θετική γραμμική συσχέτιση μεταξύ της εξαρτημένης μεταβλητής του λογαρίθμου OR και της ανεξάρτητης SE. Τα διαγράμματα δείχνουν πως ο λογάριθμος OR επηρεάζεται από τη μεταβολή του Standard error και μάλιστα όσο το τυπικό σφάλμα αυξάνεται, τόσο αυξάνονται και οι τιμές του λογαρίθμου Odds Ratio. Υπάρχουν σημεία που απέχουν αρκετά από την ευθεία παλινδρόμησης, όπως το σημείο Α στο ιστόγραμμα για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας. Αυτό δείχνει τη λιγότερο ή καθόλου γραμμική σχέση μεταξύ της εξαρτημένης και ανεξάρτητης μεταβλητής.



Εικόνα 3.38: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο OR στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

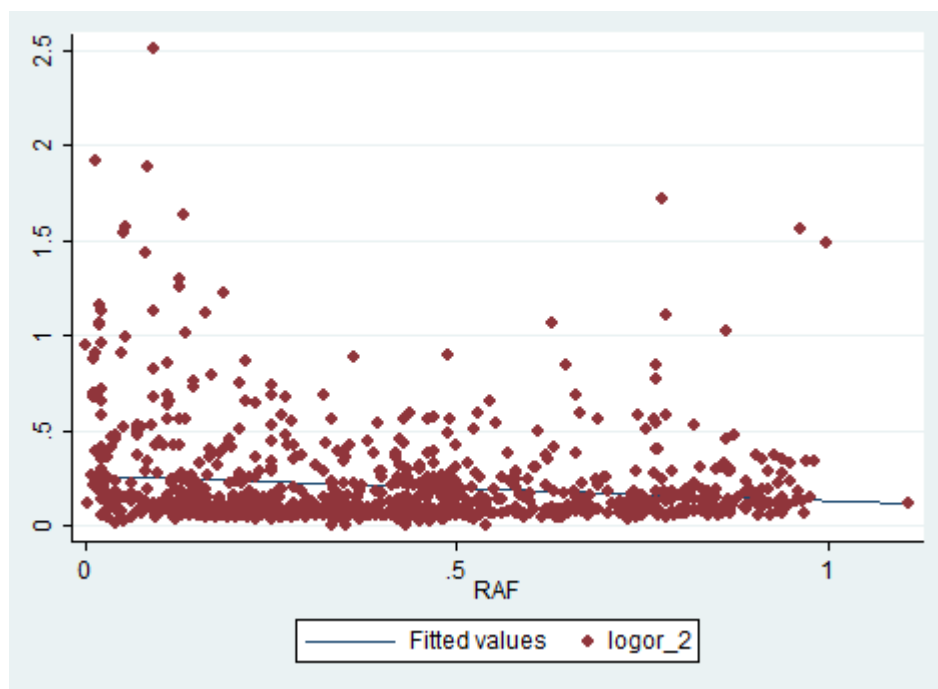


Εικόνα 3.39: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο OR στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας

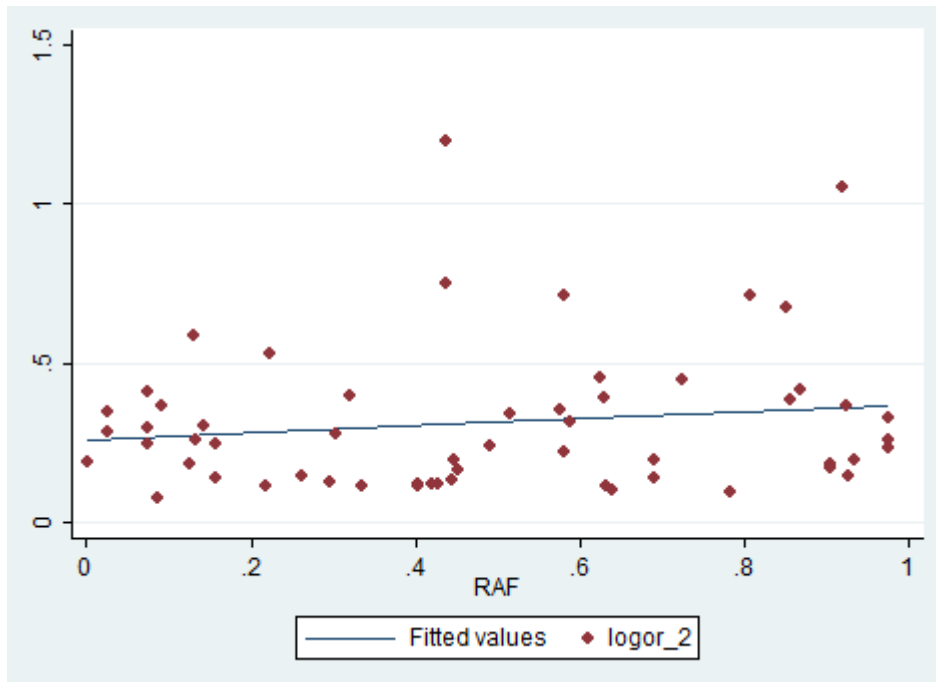


Εικόνα 3.40: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο OR στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας

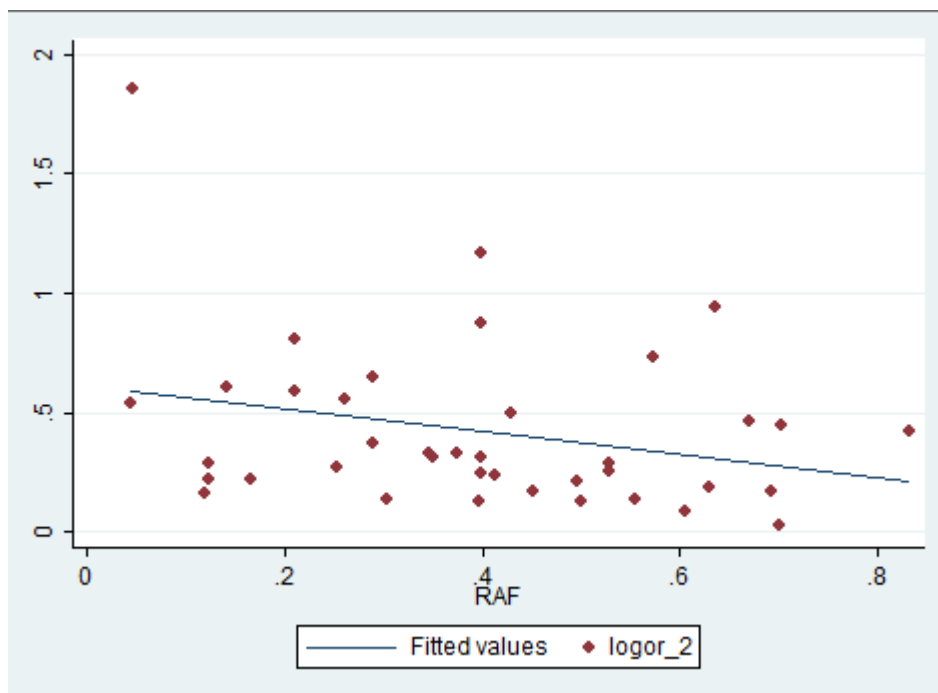
Για να διερευνήσουμε πιθανή γραμμική συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας του αλληλομόρφου κινδύνου (RAF) και του λογαρίθμου OR, κατασκευάσαμε διαγράμματα διασποράς για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας ξεχωριστά. Ο λογάριθμος Odds Ratio αποτελεί την εξαρτημένη μεταβλητή ενώ η συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου είναι η ανεξάρτητη μεταβλητή. Και στα τρία διαγράμματα απεικόνισης δεν υπάρχει ούτε θετική ούτε αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δύο μεταβλητών, πράγμα που δείχνει ότι οι τιμές του λόγου Odds Ratio δεν επηρεάζονται από τις συχνότητες των αλληλομόρφων κινδύνου όπως και φαίνεται στις Εικόνες 3.41, 3.42, 3.43



Εικόνα 3.41: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο OR στο συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 3.42: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο OR στο επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας



Εικόνα 3.43: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο OR στο υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας

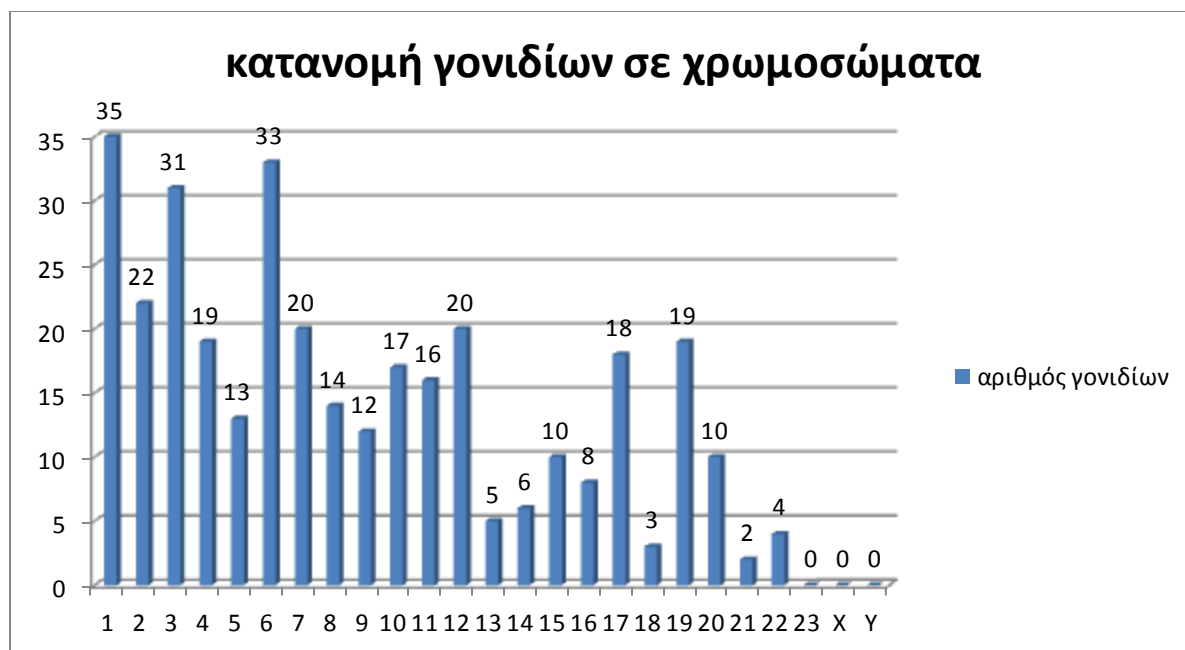
3.2.4 Γονίδια και πολυμορφισμοί για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Στον Πίνακα 3.7 δίνεται ο αριθμός των γονιδίων και των πολυμορφισμών για κάθε νόσο και κάθε πληθυσμό ξεχωριστά. Τα περισσότερα γονίδια και οι περισσότεροι πολυμορφισμοί βρίσκονται με διαφορά στη στεφανιαία νόσο και ειδικά στους λευκούς και στους μεικτούς πληθυσμούς

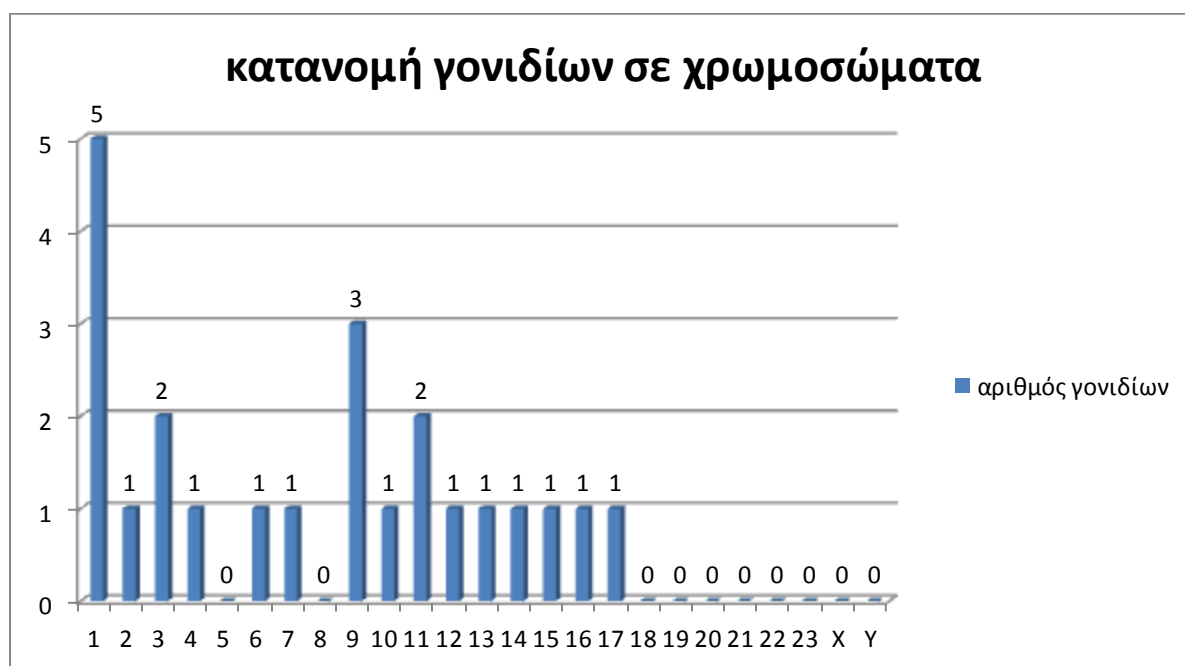
Πίνακας 3.7: Αριθμός των γονιδίων και των πολυμορφισμών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

	<i>Αρρυθμία καρδιακού παλμού-καρδιακή ανακοπή</i>		<i>Στεφανιαία Νόσος</i>		<i>Αγγειακές παθήσεις</i>	
	Γονίδια	Πολυμορφισμοί	Γονίδια	Πολυμορφισμοί	Γονίδια	Πολυμορφισμοί
Ασιάτες			41	62		
Μαύροι	3	3	6	13		
Μέση Ανατολή			62	84		
Μεικτός πληθυσμός	1	1	222	312	17	28
Λευκοί	22	34	183	266	30	47

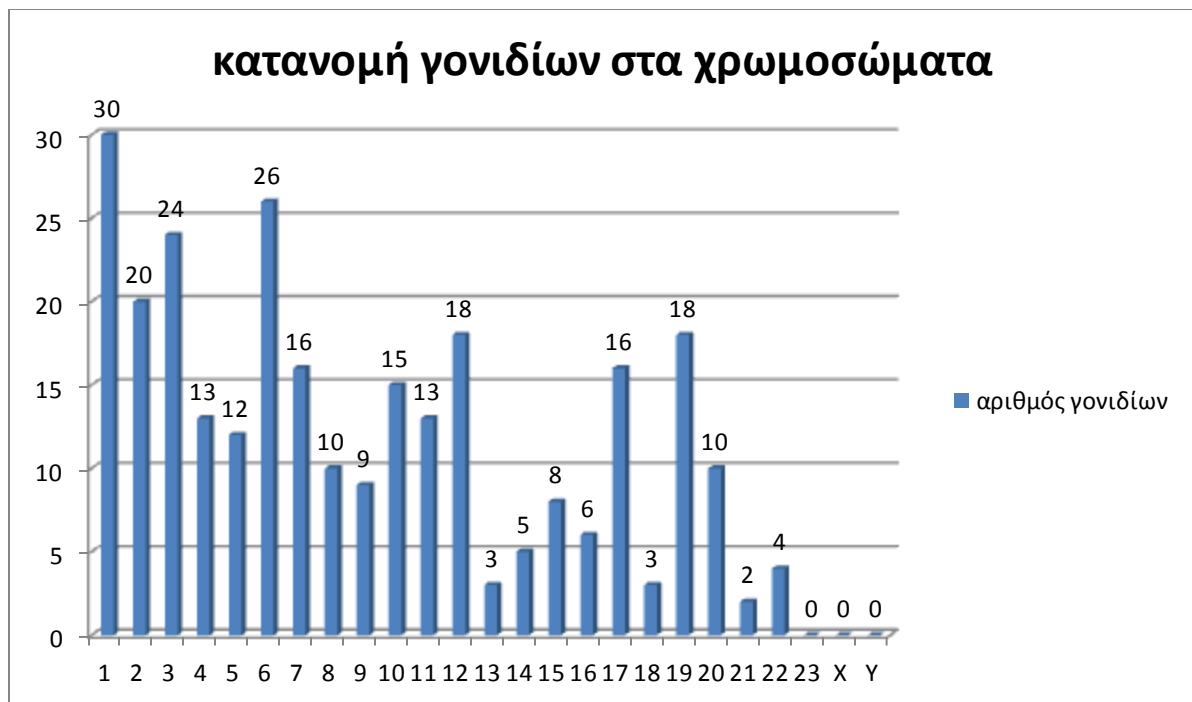
Δημιουργήσαμε ιστόγραμμα συχνοτήτων των γονιδίων και των πολυμορφισμών για τον τρόπο κατανομής τους στα χρωμοσώματα. Στην Εικόνα 3.44 δίνεται το ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των γονιδίων στα χρωμοσώματα για όλες τις καρδιαγγειακές νόσους και στις Εικόνες 3.45, 3.46 και 3.47 δίνεται το ιστόγραμμα συχνοτήτων της κατανομής των γονιδίων στα χρωμοσώματα. Στη Εικόνα 3.48 δίνεται η κατανομή των πολυμορφισμών στο σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων και στις Εικόνες 3.49, 3.50, 3.51 δίνεται το ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανομή των πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για την κάθε νόσο ξεχωριστά.



Εικόνα 3.44: Κατανομή γονιδίων στα χρωμοσώματα για όλες τις καρδιαγγειακές παθήσεις



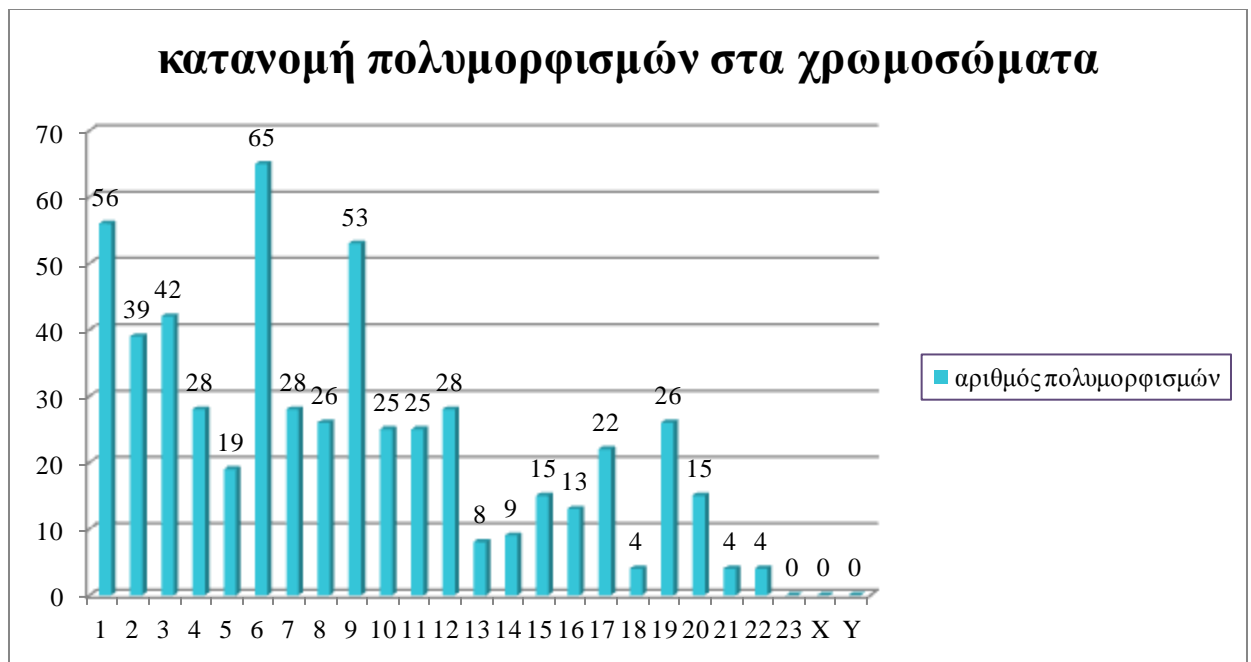
Εικόνα 3.45: Κατανομή γονιδίων στα χρωμοσώματα για την αρρυθμία καρδιακού παλμού-καρδιακή ανακοπή



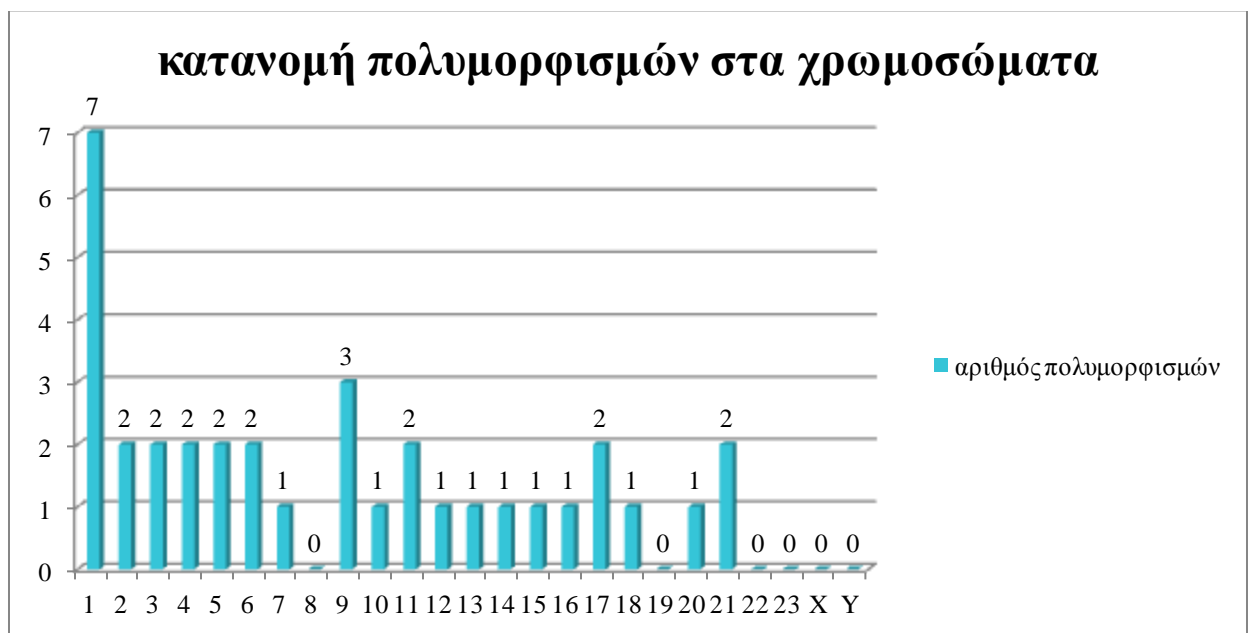
Εικόνα 3.46: Κατανομή γονιδίων στα χρωμοσώματα για την στεφανιαία νόσο



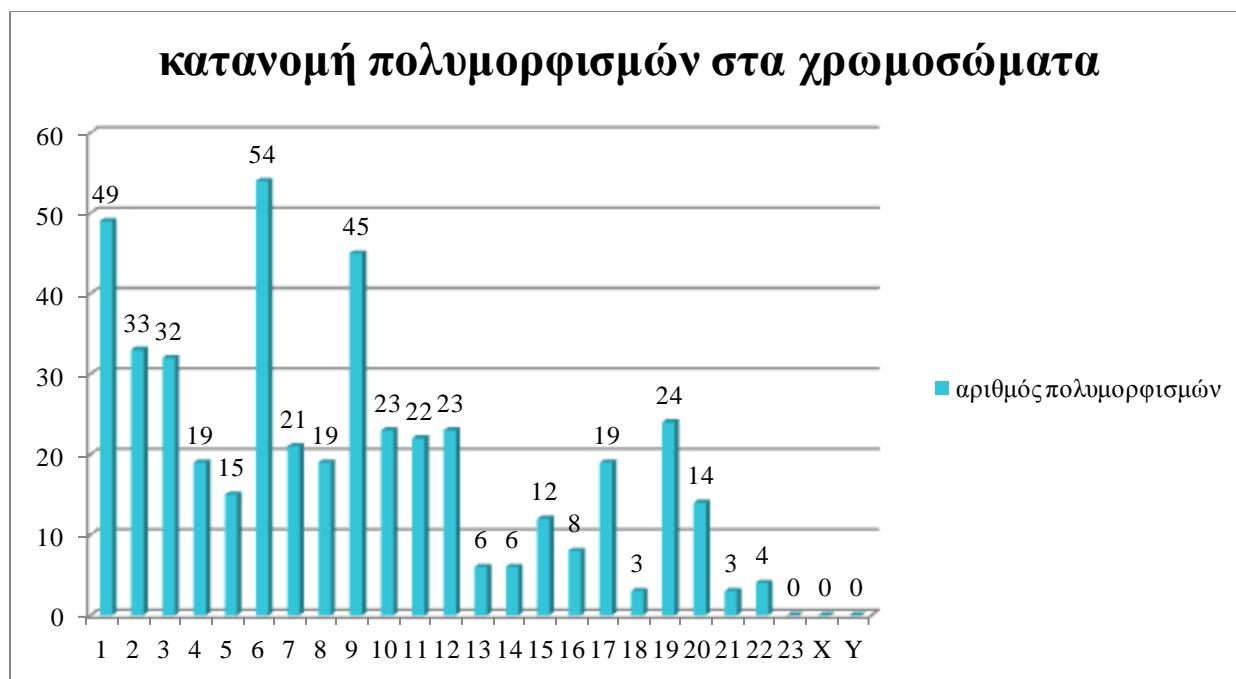
Εικόνα 3.47: Κατανομή γονιδίων στα χρωμοσώματα για τις αγγειακές παθήσεις



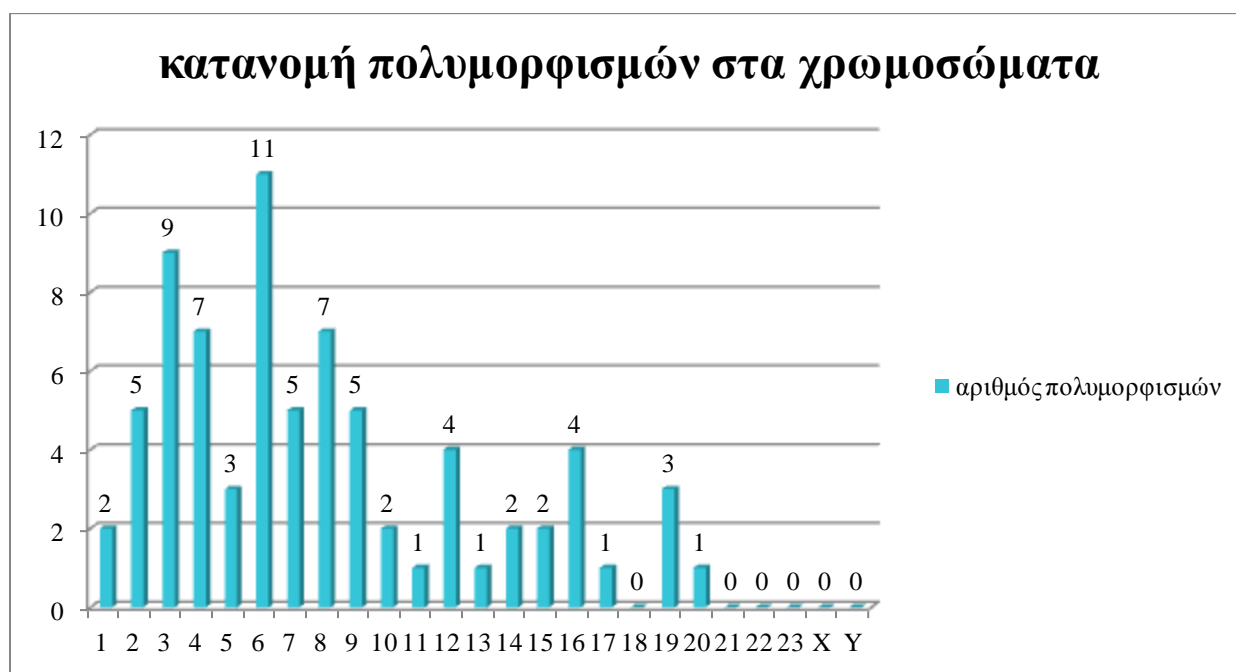
Εικόνα 3.48: Κατανομή πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για όλες τις καρδιαγγειακές παθήσεις



Εικόνα 3.49: Κατανομή πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για την αρρυθμία καρδιακού παλμού-καρδιακή ανακοπή



Εικόνα 3.50: Κατανομή πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για τη στεφανιαία νόσο



Εικόνα 3.51: Κατανομή πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για τις αγγειακές παθήσεις

Παρακάτω δίνεται η λίστα των γονιδίων με τους αντίστοιχους πολυμορφισμούς για το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων

Πίνακας 3.8: Λίστα των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών για την αρρυθμία καρδιακού παλμού-καρδιακή ανακοπή

GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
ABCB1	rs1045642	GPR37L1	rs7516762	PLN	rs11970286	intergene	rs1406961
ABO	rs579459	GSI-204I12.1	rs12090554	SCN5A	rs41312391	intergene	rs16880395
ADAMTS18	rs2650907	KCNQ1	rs12296050	SORBS1	rs3193970	intergene	rs2178490
B4GALNT3	rs7313849	LIN9	rs2306119	TKT	rs4687718	intergene	rs6507566
BACE1	rs1047964	LINC00871	rs11626637	TNRC6C	rs12601622	intergene	rs7218928
BAZ2B	rs4665058	NOS1AP	rs12143842	ZNF592	rs1429445		
	rs174230		rs16847548	intergene	rs11153730		
CDKN2B-AS1	rs10757274		rs12567209	intergene	rs2824292		
CSMD2	rs16835611	PCSK5	rs1353342	intergene	rs2824293		
GPC5	rs3864180	PITX2	rs2200733	intergene	rs12517578		

Πίνακας 3.9: Λίστα των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών για τη στεφανιαία νόσο

GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
BTN2A1	rs2569512	CORIN	rs4694863	LPA	rs7765803	SORL1	rs9633951
	rs6929846		rs6832495		rs9355813		rs3848751
ABCA1	rs2230806		rs17462424		rs9365171	SPTLC3	rs6078866
	rs2230806	CRP	rs1205	LPHN1	rs40282	SRI	rs173850
ABCB1	rs1045642		rs1130864	LPL	rs10105606	STAT5B	rs17500235
ABCB11	rs484066	CSF2RB	rs11705394		rs1801177	STK19	rs389883
ABCG1	rs532345	CSMD3	rs16883953		rs320	SUGCT	rs4320458
ABCG8	rs41360247		rs2883875		rs325	TANC2	rs2270133
	rs4245791	CTNNA3	rs10509281		rs328	TBXAS1	rs757835
	rs4299376	CUBN	rs11254370		rs331	TCF21	rs12190287
ABO	rs505922	CX3CR1	rs3732378		rs268	TCF7L2	rs12243326
	rs514659	CXCL12	rs1746048	MADI1L1	rs6948971	TF	rs8177191
	rs529565		rs501120	MAGI1	rs7620106	TGFB1	rs1800469
	rs545971	CXCR4	rs10191360	MAGI2	rs2065198		rs1800470
	rs579459		rs7574456	MAGI3	rs4839312		rs1800471
	rs612169	CYBA	rs4673	MAP2K4	rs9903561		rs2241714
	rs643434	CYP17A1	rs3824755	MAP2K6	rs8077944		rs4803455
	rs644234		rs2245153	MAT2A	rs3755015	TGFB3	rs3917148
	rs651007	CYP4F2	rs2074901	MDF1	rs2143678	TGFB2	rs1495592
	rs657152	DAB1	rs3131729		rs17465637	TIMELESS	rs11171846
	rs674302	DAB2IP	rs7025486		rs2291832	TMEM232	rs313617
	rs687289	DEC1	rs10982618	MIA3	rs3008621	TMEM238	rs2305788
	rs687621	DLG1	rs7616531			TNF	rs1800629

AC017060.1	rs574007	DLGAP2	rs7836020	MICB	rs3095235	TNFB1	rs1800469
ACE	rs4646994	DPP4	rs3788979	MMP1	rs1799750		rs1800470
ACOT12	rs10942262	DSCAML1	Rs10892151	MMP16	rs16881203		rs1800471
ACSS2	rs2295097	EDN1	rs1626492	MMP20	rs17098593	TNNT2	rs868407
ADAM8	rs2995300	EDNRA	rs6841473	MMP24	rs2275274	TNS1	rs890049
	rs2275725	EDNRB	rs3818416	MMP3	rs11553866	TNS1	rs4674220
ADAMT S7	rs11631955	EIF4E3	rs12629971		rs617819	TOMM40	rs2075650
	rs1994016	ENPP1	rs6935458		rs72754495	TRIB1	rs17321515
	rs3825807	ERC2	rs17055741	MMP9	5A[-1171]6A		rs2954021
ADAMTSL4-ASI	rs11204666	ESR2	rs1256114		rs17576		rs2954029
ADCY5	rs11708067		rs1255998	MRAS	rs3918249	TRIM32	rs3019
ADD1	rs3775068	F12	rs1801020		rs2306374	TRPV1	rs16953301
ADIPOQ	rs1426810	F2RL1	rs2243060	MRPS6	rs9818870	TUB	rs10839972
	rs1501299	F5	rs6025		rs9982601		rs11041718
	rs1648707	F7	rs36208070	MSRA	rs13249013	TUBD1	rs1296279
	rs2241766		rs6046	MT HFD1L	rs6922269	UBE2Z	rs46522
	rs266729	FADS3	rs174450	MT HFR	rs1801133	UCP1	rs6822807
	rs822395	FBG	rs1800790	MTR	rs1805087	VAMP8	rs1010
ADORA3	rs13376212	FDFT1	rs1293314	NAA25	rs17696736	VCL	rs3793921
ADRA1A	rs1390514	FGB	Rs1800787	NCK2	rs3769501	VEGFA	rs9472138
ADRB1	rs17653278		rs1800790	NFATC2	rs12624399	VIL1	rs17572485
ADTRP	rs6903956	FMOD	rs3820224		rs228840	VRK1	rs1003229
AGT	rs699	FNDC1	rs2782552	NFKB1	rs28362491	VWF	rs11064024
	rs4762		rs294917		rs4647972	WDR12	rs6725887
AGTRI	rs5186		rs365302	NOS3	rs1799983	XRCC1	rs1799782
AKAP13	rs7177107	FURIN	rs2569881		rs2070744	ZC3HC1	rs11556924
ALDH2	rs10744777		rs2071410		rs3918226	ZNF536	rs3786805
	rs671	G6PC2	rs560887	NQO1	rs4986998	ZNF627	rs4804611
ALOX5	rs3780909	GAS7	rs4572442	NR1I2	rs12721602	ZPR1	rs964184
ANKS1A	rs17609940	GCK	rs4607517	NRG1	rs17665441	intergene	rs10757278
ANRIL	rs4977756	GCKR	rs1260326	NRG3	rs17099655	intergene	rs1333049
	rs1412831		rs1260333	OGG1	rs293782	intergene	rs4773144
APC	rs383830	GLIS3	rs7048915	OLR1	C188T	intergene	rs2000999
APCS	rs2166587	GLP2R	rs17681684	OSM	rs9608859	intergene	rs10757283
APOA5	rs3135506	GNAL	rs2848465	P2RX4	rs10849859	intergene	rs10861032
	rs662799	GNAS	rs1022697	P2RY1	rs1371097	intergene	rs16893523
APOB	rs12714264		rs6026567		rs16864605	intergene	rs2943634
	rs515135	GP6	rs2304167	PARP12	rs2269997	intergene	rs9804922
	rs5742904	GRB2	rs7223674	PCCB	rs9853387	intergene	rs6974002
APOC1	rs4420638	GRK5	rs291979	PCSK2	rs6080699	intergene	rs12936587
APOE	rs429358	GSTM1	null genotype	PCSK9	rs10888896	intergene	rs4708388
	rs7412	GUCY1A3	rs1842896		rs11206510	intergene	rs4380028
APOM	rs3130617	HADHA	rs4665319		rs11591147	intergene	rs4938303

AQP10	rs1194610	HDAC4	rs3752755		rs7552841	intergene	rs2824292
ARL15	rs4311394	HFE	rs1799945		rs11206510	intergene	rs13006511
ARNTL	rs3816360	HHIPL1	rs1800758	PDE3A	rs10743366	intergene	rs13137552
	rs6486122		rs2895811		rs7137534	intergene	rs456598
ARRB1	rs2279129	HMGA2	rs12423095	PDE4D	rs2279737	intergene	rs10510491
ATP10D	rs2351791	HMGCR	rs12916		rs17799450	intergene	rs4918458
	rs4298115		rs3846662	PDGFB	rs4821874	intergene	rs953654
	rs10938494	HNF1A	rs2259816	PDGFD	rs2129741	intergene	rs11186734
ATP2B1	rs7136259		rs2259816		rs974819	intergene	rs11748327
ATXN2	rs10774625	HS3ST2	rs2283524	PEL1I	rs7604693	intergene	rs11752643
	rs11065987	ICAM1	rs5498	PHACTR1	rs12526453	intergene	rs1333048
BCAP29	rs10953541	IGF1R	rs17847195		rs2327620	intergene	rs16891359
BCAT1	rs11047689		rs7173377		rs9349379	intergene	rs16893526
BCL2	rs2046135	IL10	Rs1800896		rs9367262	intergene	rs17412370
BID	rs181410	IL1RAP	rs3773986	PKN1	rs4926215	intergene	rs2549513
BRAP	rs11066001	IL5	rs2706399	PLA2G7	rs1805017	intergene	rs3093077
	rs3782886	IL5RA	rs4322988		rs2216465	intergene	rs4849561
BRCA2	rs11571836	IL6	rs1800795		rs76863441	intergene	rs499818
	rs1799943		rs1800796	PLAUR	rs4760	intergene	rs6682490
C1orf21	rs4631655		rs7529229	PLCD3	rs7207047	intergene	rs7045889
C6orf10	rs9268402	IL6R	rs2228145		rs9303454	intergene	rs7595264
CADPS	rs17066793		rs4509570	PMVK	rs877343	intergene	rs7848524
CASP9	rs4646043		rs4537545	PON1	rs662	intergene	rs7919192
CASR	rs1042636	ISG20	rs4845625	PPAP2B	rs12038246	intergene	rs9479087
CD14	rs2569190		rs4566136		rs17114036	intergene	rs1275986
CDK14	rs1859023	ITGA4	rs1449264	PPARG	rs3856806	intergene	rs206184
CDKN2B-AS1	rs1004638	KCNC2	rs7964864	PREX1	rs6012536	intergene	rs6455455
	rs10116277	KDR	rs17085262	PROCR	rs867186	intergene	rs2123536
	rs10757272	KIAA1462	rs2505083	PSMA6	rs1048990	intergene	rs3931020
	rs10757274		rs3739998	PSMB8	rs9357155	intergene	rs3217989
	rs13298881	KIF6	rs20455	PSMD11	rs4132610		
	rs1333040	KLF14	rs111400400	PSRC1	rs599839		
	rs1333042		rs4731702	PTGIR	rs11083840		
	rs17761446	LAMA3	rs12373237	PTPN11	rs11066301		
	rs2383206	LCT	rs2322659	RBMS1	rs6718526		
	rs2383207	LDLR	rs1122608	REST	rs3796529		
	rs2891168		rs1433099	RFX2	rs1865028		
	rs4977574		rs6511720	RNF123	rs6804655		
	rs4990722	LEPR	rs6700896	ROSI	rs12664183		
	rs518394	LIMS1	rs2577625	RPS14	rs2569107		
	rs6475606	LINC01088	rs9790513	SCARB1	rs10846744		
	rs7044859	LIPA	rs1412444	SDC2	rs724235		
	rs7855162		rs2246833	SEMA3F	rs12632110		
	rs7865618		rs2246942	SERPINE1	rs1799889		

	rs944797		rs2246942		SERPINF1	rs1136287		
CELF3	rs2280474		LLGL2	rs1671021		rs2071021		
	rs611917		LMOD1	rs4494199		SGCD	rs456290	
CELSR2	rs646776		LOC101929154	rs355447		SH2B1	rs4788102	
	rs660240		LOC102724168	rs13197670		SH2B3	rs3184504	
	rs7528419			rs10455872		SH3GL2	rs10810813	
	rs2303790			rs10755578		SH3GL3	rs8025427	
CETP	rs708272			rs10945682		SHC4	rs10519193	
	rs537160			rs11751605		SIAH2	rs4679980	
CFB	rs537160			rs3127596		SLC39A8	rs13107325	
CFH	rs1061170			rs3798220		SMAD3	rs17228212	
CHRD	rs885838			rs6919346		SMG6	rs216172	
CLEC16A	rs9925481			rs6923877		SMPD1	rs11040883	
CNNM2	rs12413409			rs7765781		SOD2	rs4880	
COL13A1	rs942576							

Πίνακας 3.10: Λίστα των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών για τις αγγειακές παθήσεις

GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
	rs6469101	GLG1	rs8059315	PIK3CG	rs17398575	intergene	rs1465405
ANGPT1	rs1010824	GRIK2	rs9485729	PPP1R14C	rs1408505	intergene	rs12686649
APOC1	rs445925	ITPKC	rs28493229	PROCR	rs867186	intergene	rs17583283
CACNA2D3	rs358056	KCNIP4	rs16869942	RBPJ	rs11933540	intergene	rs1994738
CAMK2D	rs17531554	LDLR	rs6511720	RIMS2	rs7840870	intergene	rs10153799
CD14	rs2569190	LDLRAD3	rs10082659	RNF111	rs4775110	intergene	rs10183521
CEP68	rs10519011	LNX1	rs4864471	SMC5	rs11142350	intergene	rs10984642
CLSTN2	rs16849640	LOC102724234	rs9392158	TCP1	rs2273828	intergene	rs11063543
COL28A1	rs17167055		rs10455872		rs6550004	intergene	rs16915269
CSMD1	rs2912272	LPA	rs3798220	TGFBR2	rs795430	intergene	rs17157642
CXCL12	rs501120	LRIG1	rs17045031		rs1495592	intergene	rs2899383
DAB1	rs527409	LRP1	rs1466535	TNS3	rs10046555	intergene	rs328879
DAB2IP	rs7025486	MARK1	rs3842967	UBR2	rs11751656	intergene	rs6432366
DEPDC2	rs4535726	MLIP	rs17555505	ZDHHC17	rs10862477	intergene	rs7151781
DGKB	rs196751	NAALADL2	rs17531088		rs10852516	intergene	rs9834548
EDNRA	rs1878406	NCK2	rs3769501	ZFHX3	rs11075953	intergene	rs9364166
FARP1	rs285032	PAX2	rs6584389		rs7199343	intergene	rs7755143
FSTL5	rs9998941	PDZD2	rs4333331	intergene	rs1877672	intergene	rs34246750
GABRR3	rs937130	PGS1	rs2090205	intergene	rs7739088		

3.2.5 Λειτουργίες των γονιδίων

Διερευνήσαμε τις μοριακές λειτουργίες των γονιδίων (κατά Gene Ontology-Molecular Function) με το εργαλείο bioCompendium και καταγράψαμε τις πιο βασικές κατηγορίες και τον αριθμό των γονιδίων που ανήκουν στην κάθε ομάδα. Τα

αποτελέσματα δίνονται στον Πίνακα 3.11 και Εικόνα 6.21 Τα περισσότερα γονίδια βρίσκονται να αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες καθώς η λειτουργία τους περιγράφεται με τον όρο πρόσδεση (binding). Τα 23 εκ των 287 δρουν ως διμερή-ομοπολυμερή (identical protein binding). Επίσης 147 γονίδια δρουν ως ένζυμα (καταλυτική δραστηριότητα).

Πίνακας 3.11: Μοριακές λειτουργίες γονιδίων

Μοριακή λειτουργία	Αριθμός γονιδίων
Binding	287
Identical protein binding	23
Catalytic activity	147

3.2.6 Βιοχημικά μονοπάτια

Τα γονίδια που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με καρδιαγγειακές παθήσεις, διερευνήθηκαν ως προς τη συμμετοχή τους σε βιοχημικά μονοπάτια κατά KEGG με το εργαλείο bioCompendium. Έτσι βρέθηκαν 9 κύρια μονοπάτια, με αυτό των κυτταροκινών να έχει τα περισσότερα γονίδια. (Πίνακας 3.12).

Πίνακας 3.12: Βιοχημικά μονοπάτια

Pathway ID	hsa04060	hsa04080	hsa04010	hsa04020	hsa04510	hsa05410	hsa05210	hsa05414	hsa03320
Pathway name	Cytokine –cytokine receptor interaction	Neuroactive ligand-receptor interaction	MAPK signaling pathway	Calcium signaling pathway	Focal adhesion	Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	Colorectal cancer	Dilated cardiomyopathy	PPAR signaling pathway
Gene name	IL5RA	GLP2R	MAP2K4	ATP2B1	VCL	EDN1	TGFB1	GNAS	SORBS1
	OSM	EDN1	PDGFB	GNAS	LAMA3	TGFB1	PIK3CG	TGFB1	UCP1
	PDGFB	ADRA1A	NFATC2	ADRA1A	PDGFB	ITGA4	TGFB3	ITGA4	APOA5
	CSF2RB	ADORA3	TGFB1	P2RX4	PIK3CG	TNNT2	CASP9	TNNT2	PPARG
	TGFB1	P2RX4	MAP2K6	EDNRB	VWF	TGFB3	BCL2	TGFB3	OLR1
	CXL12	EDNRB	NFKB1	GNAL	VEGFA	AGT	IGF1R	CACNA2D3	LPL
	VEGFA	AGTR1	TGFB3	AGTR1	ITGA4	IL6	TCF7L2	SGCD	ADIPOQ
	IL5	EDNRA	CACNA2D3	CAMK2D	IGF1R	CACNA2D3	TGFB2R	ADCY5	MMP1
	IL1R1	PTGIR	MRAS	EDNRA	PDGFD	ACE	GRB2	PLN	
	TGFB3	P2RY1	TGFB2R	PLCD3	BCL2	SGCD	SMAD3	TNF	
	CXCR4	TRPV1	CD14	NOS3	GRB2	TNF			
	IL6	F2RL1	GRB2	PLN	SHC4				
	IL10	GRIK2	TNF						
	IL6R								
	TGFB2R								
	CX3CR1								
	PDGFD								
	IL1RAP								
	TNF								

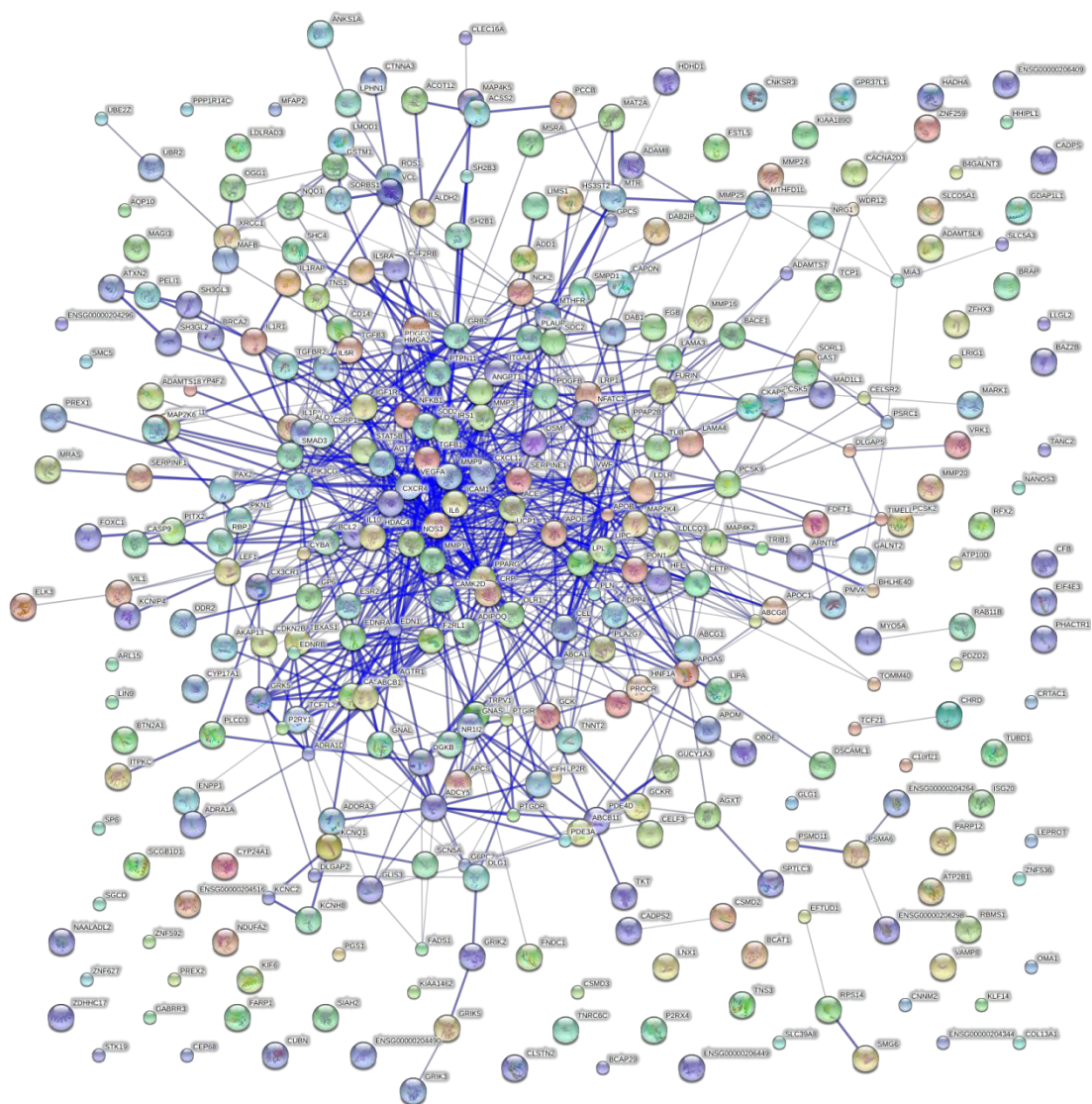
- Στην κατηγορία των κυτταροκινών ανήκουν η ιντερλευκίνη (IL), η σερίπνη (SERPIN), η καχεξίνη (Tumor Necrosis Factor-TNF-a) και οι ιντερφερόνες [89]. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες οι οποίες συμμετέχουν στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος και έχουν διάφορες ιδιότητες [90]. Πολλές δρουν κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης και αναστέλλουν τη δράση της. Κάποιες από τις κυτταροκίνες ενεργοποιούν κάποια είδη κυττάρων όπως τα T και τα μακροφάγα και μπορούν να προκαλέσουν το σχηματισμό αθηροματικών ανευρυσμάτων στην κοιλιακή αορτή. Στη δημιουργία αθηροσκληρωτικής πλάκας συμβάλει η συγκέντρωση χοληστερόλης αλλά και νεκρών λευκών κυττάρων, τα οποία αποτελούν κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αθηροσκλήρωση ξεκινάει κατά τον τραυματισμό του

ενδοθηλίου, που καλύπτει εσωτερικά την αρτηρία. Έτσι δημιουργείται φλεγμονή και ο οργανισμός προσπαθεί να την αντιμετωπίσει. Η αποκατάσταση όμως δεν είναι εφικτή και έτσι δημιουργείται αθηροσκληρωτική πλάκα [91]. Οι κυτταροκίνες ρυθμίζουν φλεγμονώδεις διεργασίες και έτσι εμπλέκονται και στη δημιουργία αθηροσκληρωτικών πλακών [92-94].

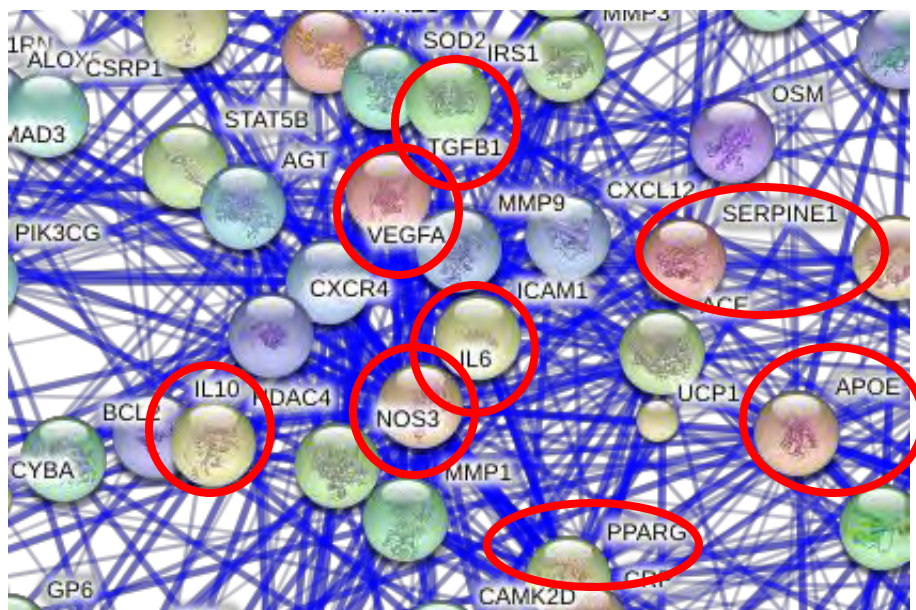
- Το ασβέστιο παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη λειτουργία της καρδιάς και ειδικά στη συστολή και τη διαστολή του καρδιακού μυός. Όσο όμως περισσότερο ασβέστιο είναι συγκεντρωμένο στα τοιχώματα των αρτηριών τόσο πιο πιθανό είναι να εμφανίσουν έμφραγμα ή κάποια άλλη καρδιαγγειακή πάθηση [95]. Στην κατηγορία Calcium signaling pathway (βιοχημικό μονοπάτι ασβεστίου) φαίνονται τα γονίδια που επηρεάζουν στη συγκέντρωση ασβεστίου στην καρδιά.
- Οι καρδιομυοπάθειες είναι ασθένειες που αφορούν τον καρδιακό μυ. Ο καρδιακός μυς διογκώνεται και γίνεται πιο παχύς και πιο άκαμπτος. Όσο η καρδιομυοπάθεια επιδεινώνεται η καρδιά γίνεται ασθενέστερη [96]. Είναι ασθένεια η οποία οφείλεται κατά βάση σε γονιδιακούς παράγοντες. Στις κατηγορίες της υπερτροφικής (hypertrophic) και της διατατικής (dilated) καρδιομυοπάθειας, δίνονται να γονίδια που επηρεάζουν τους συγκεκριμένους τύπους ασθενειών αντίστοιχα.
- Οι υποδοχείς υπεροξυσώματος PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors) ανήκουν στην υπεροικογένεια των ορμονικών πυρηνικών υποδοχέων. Εμπλέκονται σε πολλές φυσιολογικές διεργασίες, αλλά και σε άλλες που αφορούν ασθένειες που σχετίζονται με βιολογικές διεργασίες όπως με την καρδιά και την αγγείωση, τον μεταβολισμό λιπιδίων, τις φλεγμονές, τον διαβήτη και τον καρκίνο [97]. Συγκεκριμένα οι υποδοχείς υπεροξυσώματος παίζουν ρόλο στον ενδοκυτταρικό μεταβολισμό των λιπιδίων ρυθμίζοντας την έκφραση των ενζύμων που εμπλέκονται στη μετατροπή των λιπαρών οξέων σε ακετυλο-συνένζυμο Α [98].

3.2.7 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών

Τέλος, με το εργαλείο bioCompendium εξετάσαμε τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών (Εικόνες 3.52, 3.53). Το πλήθος των ισχυρών αλληλεπιδράσεων με άλλες πρωτεΐνες φαίνεται και από την Εικόνα 3.52. Αξιοσημείωτο είναι ότι από την ανάλυση προέκυψαν γονίδια με ισχυρές πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις που εμπλέκονται στην αγγειογένεση ή παίζουν ρόλο στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Εκτός από τα γονίδια που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, βρέθηκαν και πολλά ακόμα που δεν παρουσίασαν καμία αλληλεπίδραση το ένα με το άλλο.



Εικόνα 3.52: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών



Εικόνα 3.53: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών (μεγέθυνση της Εικόνας 3.52)

- VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor A): δρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα και μεσολαβεί στην ανάπτυξή τους, στην αγγειακή διαπερατότητα και την αγγειογένεση [99]
- TGFB1 (Transforming Growth Factor, Beta 1): παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο ανάπτυξης και επισκευής των ιστών, στο ανοσοποιητικό σύστημα και στην ογκογένεση [100]
- NOS3 (Nitric Oxide Synthase 3): εμπλέκεται στη αγγειογένεση στεφανιαίων αγγείων και προάγει την πήξη του αίματος, λειτουργεί ως μεσολαβής σε διάφορες διεργασίες όπως στη νευροδιαβίβαση, στις αντιμικροβιακές και αντικαρκινικές δραστηριότητες [101]
- PPARG (peroxisome proliferator-activated receptor gamma): κωδικοποιεί ένα μέρος του υποδοχέα περοξυσώματος και σχηματίζουν ετεροδιμερή που ρυθμίζουν τη μεταγραφή διάφορων γονιδίων. Εμπλέκεται στην παθολογία πολλών νόσων όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η αθηροσκλήρωση και ο καρκίνος [102].
- IL10 (interleukin 10): αναστέλλει τη σύνθεση ενός αριθμού κυτταροκινών όπως IFN-gamma, IL-2, IL-3, TNF and GM-CSF [103]
- IL6 (interleukin 6): κωδικοποιεί μια κυτταροκίνη που λειτουργεί σε καταστάσεις φλεγμονής. Γενικά εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως στον διαβήτη και στη ρευματοειδή αρθρίτιδα [104]
- SERPINE1 (serpin peptidase inhibitor, clade E): Οι συγκεντρώσεις του προϊόντος του γονιδίου συνδέονται με θρομβοφιλία [105]
- APOE (apolipoprotein E): η απολιποπρωτεΐνη E είναι μια κύρια πρωτεΐνη που συνδέεται με έναν ειδικό υποδοχέα των κυττάρων του ήπατος και των περιφερικών. Είναι απαραίτητη για τον μεταβολισμό των συστατικών που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια [106] .

3.2.8 Συνολικός κίνδυνος για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Για να βρούμε τον συνολικό κίνδυνο χρειαζόμαστε τον επιπολασμό της κάθε νόσου (risk0) για τον γενικό πληθυσμό ή ομάδες πληθυσμών. Οι τιμές επιπολασμού που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 3.13 [107-113].

Πίνακας 3.13: Τιμές επιπολασμού για την κάθε καρδιαγγειακή πάθηση

	Λευκοί	Ασιάτες	Μεικτοί πληθυσμοί & άλλοι
Αρρυθμία καρδιακού παλμού – καρδιακή ανακοπή	0,0530	0,021	0,053
Στεφανιαία Νόσος	0,0580	0,039	0,060
Αγγειακές παθήσεις	0,0430	0,014	0,076
Σύνολο καρδιαγγειακών νοσημάτων	0,0590	0,040	0,077

Στους Πίνακες 3.15, 3.16, 3.17 δίνονται τα αποτελέσματα για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα ξεχωριστά και στον Πίνακα 3.14 φαίνονται τα αποτελέσματα του συνολικού κινδύνου εμφάνισης μιας οποιασδήποτε καρδιαγγειακής νόσου για τον κάθε πληθυσμό. Ο επιπολασμός για το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων προέκυψε από το μεγαλύτερο νούμερο επιπολασμού των αρρυθμιών, της στεφανιαίας νόσου και των αγγειακών παθήσεων αυξημένο κατά ένα χιλιοστό. Για κάθε γονίδιο, αν δίνονταν παραπάνω από ένας πολυμορφισμοί, κρατήσαμε αυτόν με το πιο ισχυρό z-score, καθώς αυτός φαινόταν να έχει τη πιο σημαντική συσχέτιση με την αντίστοιχη νόσο.

Η στήλη OR*c προέκυψε από το γινόμενο των Odds Ratio των πολυμορφισμών αυτών και τη χρειαστήκαμε για να φτιάξουμε τη δεύτερη στήλη (σχέση 9). Ο αριθμός αυτός δείχνει πόσες φορές είναι πιο πιθανό να παρουσιάσει κάποιος τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια, σε σχέση με κάποιον που δεν έχει κανένα.

Η στήλη RR*c αποτελεί τον τελικό κίνδυνο εμφάνισης της κάθε νόσου και προέκυψε από τη μετατροπή του Odds Ratio σε Relative Risk (σχέση 8).

Τέλος η στήλη RAF*c προέκυψε από το γινόμενο της συχνότητας του αλληλομόρφου κινδύνου των πιο ισχυρών πολυμορφισμών (σχέση 10), όπως και πριν και εκφράζει την πιθανότητα ενός ατόμου από έναν συγκεκριμένο πληθυσμό να έχει όλους τους πολυμορφισμούς που εμφανίζουν σημαντική στατιστική συσχέτιση με την αντίστοιχη νόσο.

Πίνακας 3.14: Τελικός κίνδυνος για όλες τις καρδιαγγειακές παθήσεις

	RISK 0	ΓΟΝΙΔΙΑ	OR*c	RR*c	RAF*c
Ασιάτες	0,040	41	$1,1*10^7$	25,0	$1,26*10^{-22}$
Μαύροι	0,077	9	936,97	12,8	$4,61*10^{-05}$
Μέση Ανατολή	0,077	62	$3,8*10^4$	13,0	$2,79*10^{-28}$
Μεικτός πληθυσμός	0,077	233	$5,9*10^{26}$	13,0	$3,65*10^{-153}$
Λευκοί	0,059	232	$1,13*10^{27}$	16,9	$2,08*10^{-146}$

Πίνακας 3.15: Τελικός κίνδυνος για αρρυθμία καρδιακού παλμού – καρδιακή ανακοπή

	RISK 0	ΓΟΝΙΔΙΑ	OR*c	RR*c	RAF*c
Μαύροι	0,053	3	1,4	1,4	0,02
Μεικτός πληθυσμός	0,053	1	3,2	2,9	0,40
Λευκοί	0,053	22	$4,5*10^7$	18,9	$1,43*10^{-18}$

Πίνακας 3.16: Τελικός κίνδυνος για τη στεφανιαία νόσο

	RISK 0	ΓΟΝΙΔΙΑ	OR*c	RR*c	RAF*c
Ασιάτες	0,039	41	$1,1*10^7$	25,6	$1,26*10^{-22}$
Μαύροι	0,060	6	666,7	16,3	0,003
Μέση Ανατολή	0,060	62	$3,8*10^4$	16,7	$2,79*10^{-28}$
Μεικτός πληθυσμός	0,060	223	$7,14*10^{20}$	16,7	$6,36*10^{-136}$
Λευκοί	0,058	183	$4,45*10^{11}$	17,2	$9,69*10^{-105}$

Πίνακας 3.17: Τελικός κίνδυνος για τις αγγειακές παθήσεις

	RISK 0	ΓΟΝΙΔΙΑ	OR*c	RR*c	RAF*c
Μεικτός πληθυσμός	0,076	17	$2,6*10^5$	13,2	$1,44*10^{-17}$
Λευκοί	0,043	30	$5,6*10^7$	23,3	$1,22*10^{-27}$

3.3 Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Συνολικά βρήκαμε 54 άρθρα με δεδομένα για Odds Ratio, που αφορούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, εκ των οποίων τα 42 παρουσίασαν έστω και για έναν πολυμορφισμό σημαντική συσχέτιση με τη νόσο (Εικόνα 3.54). Βρήκαμε 92 γονίδια και 187 πολυμορφισμούς. Στατιστικά σημαντική συσχέτιση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσίασαν 54 γονίδια και 95 πολυμορφισμοί (Πίνακας 3.18). Παρομοίως, σε όσους πολυμορφισμούς δε βρήκαμε αντίστοιχο γονίδιο, χρησιμοποιήθηκε ο χαρακτηρισμός intergene.

Η ξεχωριστή ανάλυση για το έμφραγμα έγινε, γιατί αποτελεί τη σημαντικότερη επιπλοκή της στεφανιαίας νόσου και θα ήταν έλλειψη να μη δοθούν ξεχωριστά αποτελέσματα για αυτό. Στην κατηγορία της στεφανιαίας νόσου υπάρχει ως υποκατηγορία και το έμφραγμα, οπότε και τα αποτελέσματα για την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου, εμπεριέχουν και αυτό.

Γενικά, η ανάλυση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου ακολουθεί το πρότυπο που είχαμε και για τις παραπάνω ασθένειες, οπότε τα αποτελέσματα μοιάζουν αρκετά. Η μεθοδολογία ήταν επίσης η ίδια.

Πίνακας 3.18: Γονίδια και πολυμορφισμοί με στατιστικά σημαντική συσχέτιση για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Γονίδια	54
Πολυμορφισμοί	95



Εικόνα 3.54: Κατανομή άρθρων σύμφωνα με το αν είχαν έστω και έναν πολυμορφισμό που να σχετίζεται σημαντικά με το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Ταξινομήσαμε τα άρθρα και τις μελέτες σύμφωνα με το είδος ανάλυσης. Η ταξινόμηση δίνεται στον Πίνακα 3.19 Οι περισσότερες μελέτες και για το έμφραγμα του μυοκαρδίου προέρχονται από μετα-αναλύσεις.

Πίνακας 3.19: Ταξινόμηση των άρθρων και των εγγραφών σύμφωνα με το είδος ανάλυσης

	GWAS	Meta-analysis-GAS	Meta-analysis-GWAS	Pooled analysis	Replication	Σύνολο
Άρθρα	14	16	3	3	6	42
Μελέτες	45	46	14	4	21	130

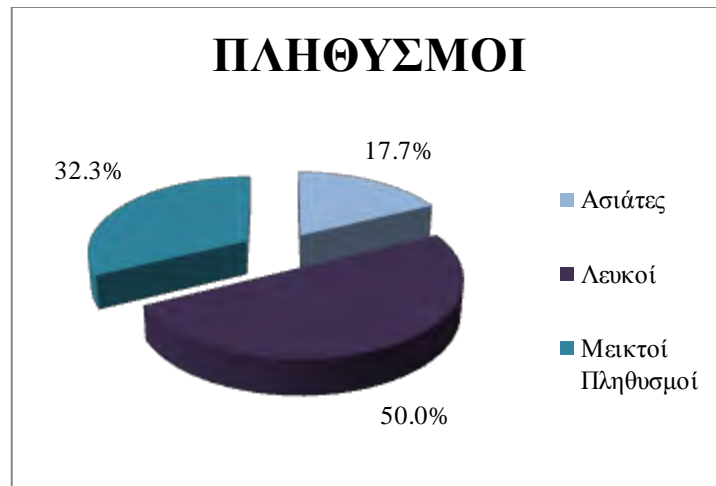
3.3.1 Περιγραφική στατιστική μελετών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το αναλύσαμε επιπλέον καθώς όπως προαναφέρθηκε αποτελεί τη σημαντικότερη επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Στο σύνολο βρήκαμε 597 μελέτες και έπειτα τις ταξινομήσαμε με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας. Με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας ταξινομήσαμε επίσης τους επιμέρους ασθενείς και μάρτυρες (Πίνακας 3.20, Πίνακες 6.9, 6.10, 6.11, 6.12 και Εικόνες 6.36, 6.37 και 6.38).

Πίνακας 3.20: Ταξινόμηση των μελετών, των ασθενών και των μαρτύρων με βάση το κυρίαρχο μοντέλο κληρονομικότητας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

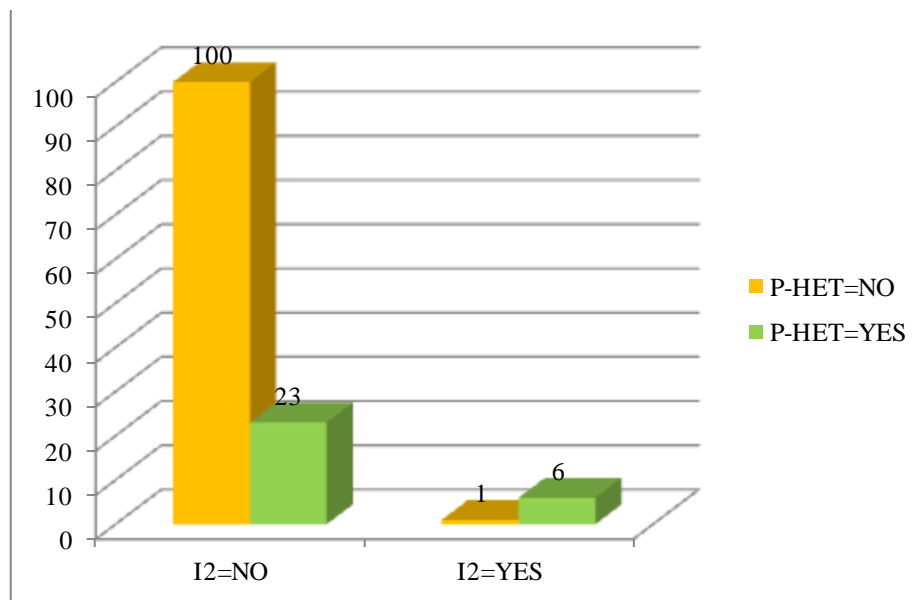
	Εγγραφές	Μελέτες	Ασθενείς	Μάρτυρες
Συνεπικρατές	110	499	905585	2102144
Επικρατές	13	59	41035	86673
Υπολειπόμενο	7	39	31397	79972
Σύνολο	130	597	978017	2268789

Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τους πληθυσμούς. Ταξινομήσαμε τις 130 μελέτες που ανακτήσαμε από τη βάση δεδομένων PubMed με βάση τις πληθυσμιακές ομάδες. Το μεγαλύτερο ποσοστό καλύπτουν οι μεικτοί πληθυσμοί. Δε δίνονταν δεδομένα για τους μαύρους και τον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής (Εικόνα 3.55). Η ταξινόμηση με βάση το αν δίνονταν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς δίνεται στην Εικόνα 6.22



Εικόνα 3.55: Ταξινόμηση εγγραφών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου με βάση τους πληθυσμούς

Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση την ετερογένεια. Ταξινομήσαμε τις μελέτες με βάση το αν έδιναν στοιχεία για ετερογένεια, είτε I^2 είτε p-value ετερογένειας, είτε και τα δύο μαζί ή και κανένα. Τα αποτελέσματα της ταξινόμησης φαίνονται στην Εικόνα 3.56 και Εικόνες 6.23, 6.24. Στις περισσότερες μελέτες δεν είχαμε πληροφορίες για ετερογένεια ούτε για I^2 ούτε για p-value ετερογένειας, ενώ για κάποιες μελέτες είχαμε και τα δύο.



Εικόνα 3.56: Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση την ετερογένεια

Οι ταξινομήσεις με βάση την αναφερόμενη και επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο δίνονται στις Εικόνες 6.25 και 6.26. Οι ταξινομήσεις των εγγραφών με βάση το αν υπήρχε στατιστικό σφάλμα, αν δίνονταν τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων και το αν έγινε ή όχι αθροιστική μετα-ανάλυση δίνονται στις Εικόνες 6.27, 6.28 και 6.29

3.3.2 Στατιστική ανάλυση και ιστογράμματα συχνοτήτων για τις ποσοτικές μεταβλητές για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Κατασκευάστηκαν ιστογράμματα συχνοτήτων των Odds Ratio (Εικόνα 6.31) καθώς και των χαμηλών (Εικόνα 6.32) και άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης τους (Εικόνες 6.33, 6.34). Τα OR στις περισσότερες μελέτες κυμαίνονται και για το έμφραγμα του μυοκαρδίου από 1,1 – 1,3. Στον Πίνακα 6.14 δίνεται ο αριθμός των μελετών που έδιναν OR στα τρία διαστήματα που ορίστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια Venice.

Κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων για το p-value συσχέτισης. Οι περισσότερες μελέτες έδιναν αρκετά μικρό αποτέλεσμα, πράγμα που δείχνει τη σημαντική στατιστική συσχέτιση των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν με το έμφραγμα του μυοκαρδίου (Εικόνα 6.35)

Επίσης κατασκευάστηκαν ιστογράμματα συχνοτήτων των OR για το κάθε μοντέλο κληρονομικότητας. Τα περισσότερα αποτελέσματα ανήκουν στο συνεπικρατές μοντέλο και οι τιμές τους βρίσκονται κοντά στο 1,2 (Εικόνες 6.39, 6.40, 6.41)

Τα ιστογράμματα συχνοτήτων για το p-value ετερογένειας δίνεται στην Εικόνα 6.30. στον Πίνακα 6.13 δίνεται ο αριθμός των μελετών που έδιναν I^2 στα διαστήματα που ορίστηκαν.

Το ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score για το έμφραγμα του μυοκαρδίου (Εικόνα 6.42) δείχνει πόσο ισχυρή είναι η στατιστική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών και της νόσου. Όσο πιο μεγάλο το αποτέλεσμα, τόσο πιο ισχυρή και η συσχέτιση. Οι περισσότερες τιμές για το έμφραγμα κυμαίνονται από 2-7.

3.3.3 Διαγραμματική απεικόνιση (Scatter Plot) του Standard Error και Risk Allele Frequency με τον λογάριθμο Odds Ratio για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Τα διαγράμματα Scatter Plot δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ δύο μεταβλητών και κατά πόσο οι τιμές της μίας επηρεάζει τα αποτελέσματα της άλλης. Κατασκευάσαμε τέτοιου είδους διαγράμματα για να βρούμε τη συσχέτιση μεταξύ του Standard Error (SE) και του λογαρίθμου Odds Ratio (log OR) για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας (Εικόνες 6.43, 6.44, 6.45). Το πρώτο αποτελεί την ανεξάρτητη μεταβλητή και το δεύτερο την εξαρτημένη. Και στις τρεις Εικόνες η σχέση που περιγράφει τις μεταβλητές είναι θετική γραμμική, δηλαδή το SE επηρεάζει τις τιμές του λογαρίθμου OR. Όσο μεγαλώνει το πρώτο, μεγαλώνει και το δεύτερο. Όσο πιο κοντά είναι τα αποτελέσματα στη ευθεία τόσο πιο καλή είναι η γραμμική σχέση. Τα σημεία που απέχουν περισσότερο από την ευθεία είναι αυτά που δεν αντιπροσωπεύουν τόσο τη γραμμική σχέση και συνεπώς η μία μεταβλητή δεν επηρεάζεται καθόλου ή επηρεάζεται λιγότερο από την άλλη.

Κατασκευάσαμε τα ίδια διαγράμματα αλλά αυτή τη φορά με ανεξάρτητη μεταβλητή τη συχνότητα του αλληλομόρφου κινδύνου (RAF) για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας (Εικόνες 6.46, 6.47, 6.48). Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ του RAF και του λογαρίθμου OR για κανένα από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας.

3.3.4 Γονίδια, πολυμορφισμοί και ιστογράμματα συχνοτήτων χρωμοσωμάτων για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στον Πίνακα 3.21 δίνεται η κατανομή των γονιδίων και των πολυμορφισμών στο έμφραγμα του μυοκαρδίου για τον κάθε πληθυσμό.

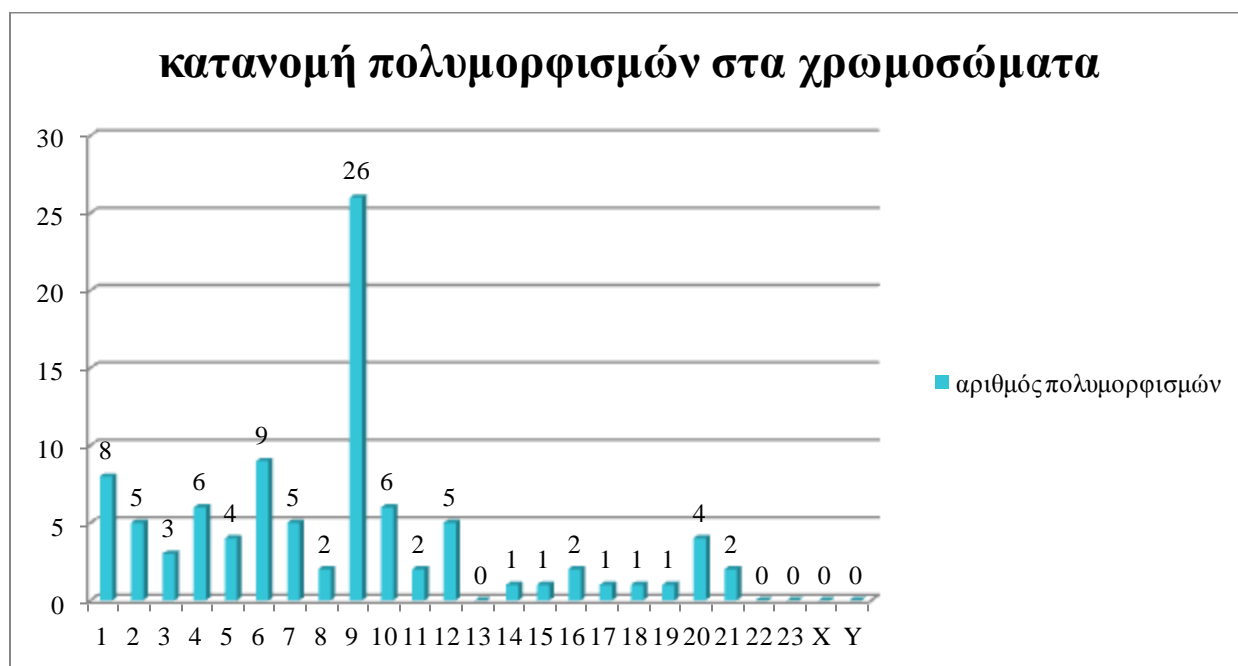
Πίνακας 3.21: Αριθμός γονιδίων και πολυμορφισμών για την κάθε φυλή στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

	Γονίδια	Πολυμορφισμοί
Ασιάτες	13	19
Μεικτός πληθυσμός	24	33
Λευκοί	27	55

Κατασκευάστηκε ιστόγραμμα συχνοτήτων για την κατανομή γονιδίων και πολυμορφισμών που παρουσίασαν σημαντική στατιστική σχέση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου στα χρωμοσώματα. Στην Εικόνα 3.57 δίνεται η κατανομή των γονιδίων στα χρωμοσώματα και στη Εικόνα 3.58 δίνεται το αντίστοιχο ιστόγραμμα συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς.



Εικόνα 3.57: Κατανομή των γονιδίων στα χρωμοσώματα για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 3.58: Κατανομή των πολυμορφισμών στα χρωμοσώματα για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Στον Πίνακα 3.22 δίνεται η λίστα των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών που παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πίνακας 3.22: λίστα γονιδίων και αντίστοιχων πολυμορφισμών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
ABCB1	rs1045642	CDKN2B-AS1	rs10757274	G6PC2	rs560887	PCSK9	rs11591147
ABCG8	rs4299376		rs4977574	GCK	rs4607517	PHACTR1	rs12526453
ABO	rs687621		rs10116277	HFE	rs1799945		rs9367262
	rs505922		rs10757272	HMGCR	rs3846662	PLA2G7	rs76863441
	rs514659		rs1333040	HNF1A	rs2259816	PSMA6	rs1048990
	rs529565		rs1333042	IL10	Rs1800896	PSRC1	rs599839
	rs545971		rs2383206	IL5	rs2706399	PTPN11	rs11066301
	rs579459		rs2383207	KLF14	rs4731702	SEMA3F	rs12632110
	rs612169		rs2891168		rs111400400	SERPINE1	rs1799889
	rs643434		rs518394	LAMA3	rs12373237	SH2B1	rs4788102
	rs644234		rs6475606	LDLR	rs1122608	SH2B3	rs3184504
	rs657152	CELSR2	rs646776	LIPA	rs2246942	SMAD3	rs17228212
	rs674302	CLEC16A	rs9925481	LLGL2	rs1671021	SPTLC3	rs6078866
	rs687289	COL13A1	rs942576	LPA	rs3798220		rs3848751
		CORIN	rs17462424		rs10455872	TRIB1	rs17321515
ADAM8	rs2275725		rs4694863	MIA3	rs17465637		rs2954029
	rs2995300		rs6832495		rs3008621	WDR12	rs6725887
AGTR1	rs5186	CXCL12	rs1746048	MMP3	rs72754495	intergene	rs1333049
ATP10D	rs10938494		rs501120	MMP9	rs3918249	intergene	rs2824292
	rs2351791	DAB2IP	rs7025486	MRAS	rs9818870	intergene	rs11748327
	rs4298115	DPP4	rs3788979	MRPS6	rs9982601	intergene	rs1333048
ATXN2	rs11065987	F12	rs1801020	MT HFD1L	rs6922269	intergene	rs2943634
BRAP	rs11066001	F5	rs6025	PCSK2	rs6080699	intergene	rs10757278
BTN2A1	rs6929846	FADS3	rs174450	PCSK9	rs11206510		
	rs2569512						

3.3.5 Συνολικός κίνδυνος για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Με το μαθηματικό μοντέλο που κατασκευάσαμε, υπολογίστηκε ο συνολικός κίνδυνος για το έμφραγμα του μυοκαρδίου για την κάθε πληθυσμιακή ομάδα ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 3.23. Ο επιπολασμός για τους λευκούς είναι 0,0525 ενώ για τους μεικτούς πληθυσμούς 0,035 [114, 115]

Πίνακας 3.23: Συνολικός κίνδυνος για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

	RISK 0	ΓΟΝΙΔΙΑ	OR*c	RR*c	RAF*c
Asian	0,0350	13	112,2	22,9	$4,91*10^{-07}$
Mixed	0,0350	24	74,0	20,8	$4,62*10^{-16}$
White	0,0525	27	145,2	16,9	$6,01*10^{-18}$

Για το έμφραγμα του μυοκαρδίου τον μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζουν οι ασιάτες με περίπου 23 φορές παραπάνω πιθανότητα να παρουσιάσουν έμφραγμα αν έχουν και τα 13 γονίδια που εξετάστηκαν, σε σχέση με τους ασιάτες που δεν έχουν κανένα από αυτά. Για τους λευκούς εξετάστηκαν περισσότερα γονίδια σε σχέση με τις άλλες δύο πληθυσμιακές ομάδες και ο κίνδυνος εμφάνισης εμφράγματος για τους λευκούς που έχουν όλα τα γονίδια είναι περίπου 17 φορές παραπάνω από τους λευκούς που δεν έχουν κανένα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες για την ευκολότερη διεκπεραίωση της μελέτης. Τα περισσότερα αποτελέσματα βρέθηκαν για τη στεφανιαία νόσο, που αποτελεί και την πιο κοινή καρδιαγγειακή νόσο. Το σύνολο των εγγραφών για τη στεφανιαία νόσο ξεπέρασε τις 6,5 χιλιάδες μελέτες, ενώ οι επιμέρους ασθενείς και μάρτυρες ξεπέρασαν τα 8 και 19 εκατομμύρια αντίστοιχα. Στα δεδομένα για τη στεφανιαία νόσο περιλαμβάνονται και τα δεδομένα για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, το οποίο όμως αναλύθηκε και ξεχωριστά, καθώς αποτελεί την πιο σημαντική επίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Από το σύνολο των γονιδίων που βρέθηκαν, τα περισσότερα αφορούν τη στεφανιαία νόσο και συγκεκριμένα στους μεικτούς πληθυσμούς και ύστερα στους λευκούς.

Στις περισσότερες μελέτες δε δίνονταν στοιχεία για την ετερογένεια. Θεωρήσαμε πως η μη αναφορά για την ύπαρξη ετερογένειας δείχνει ότι δεν υπήρξε ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Για κάθε πολυμορφισμό σε κάθε μελέτη και σε κάθε ασθένεια και πληθυσμό, κρατήσαμε το πιο ισχυρό μοντέλο κληρονομικότητας, αυτό δηλαδή που έδινε το μεγαλύτερο z-score από τα μοντέλα για τα οποία δίνονταν πληροφορίες. Από τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας, το συνεπικρατές, το επικρατές και το υπολειπόμενο, το πρώτο είναι αυτό που κυριάρχησε των άλλων δύο. Το συνεπικρατές μοντέλο έδωσε σημαντικότερη στατιστική συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών και νόσου. Αυτό ήταν σχετικά αναμενόμενο, αφού το συνεπικρατές μοντέλο είναι και το πιο γενικό σε περιπτώσεις πολυπαραγοντικών νόσων.

Βρήκαμε σε ποια χρωμοσώματα βρίσκονται τα γονίδια και οι πολυμορφισμοί που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Για το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων τα περισσότερα γονίδια ήταν στο πρώτο, έκτο και τρίτο χρωμόσωμα. Τα ίδια αποτελέσματα βρέθηκαν και για τη στεφανιαία νόσο. Οι περισσότεροι πολυμορφισμοί για το σύνολο των καρδιαγγειακών παθήσεων και τη στεφανιαία νόσο βρίσκονται στο έκτο, πρώτο και ένατο χρωμόσωμα. Για τις αρρυθμίες τα περισσότερα γονίδια και χρωμοσώματα βρίσκονται στο πρώτο και ένατο χρωμόσωμα ενώ για τις αγγειακές παθήσεις στο έκτο, τρίτο και τέταρτο. Τα χρωμοσώματα που βρέθηκαν ήταν το πρώτο μέχρι το 22^ο. Δε βρήκαμε γονίδια και πολυμορφισμούς με στατιστικά σημαντική συσχέτιση για τη νόσο στα φυλετικά χρωμοσώματα X και Y.

Εκτός από τον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου, υπολογίσαμε και τη συνολική συχνότητα των αλληλομόρφων κινδύνου, δηλαδή τη πιθανότητα να έχει κάποιος όλα τα γονίδια που μελετήθηκαν και επηρεάζουν τη νόσο. Υπολογίστηκε η συνολική συχνότητα αλληλομόρφων κινδύνου για κάθε νόσο και κάθε φυλή ξεχωριστά.

Για τον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου υπολογίσαμε τα αποτελέσματα σύμφωνα με δύο εκτιμητές, το OR και το RR. Το OR χρησιμοποιείται κυρίως ως ένα μέτρο προσέγγισης του RR, το οποίο αποτελεί ένα πιο κατανοητό μέτρο εκτίμησης κινδύνου και εκφράζει πόσες φορές παραπάνω έχει πιθανότητα κάποιος να εμφανίσει τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια που μελετήθηκαν και επηρεάζουν τη νόσο.

Υπολογίσαμε τον συνολικό κίνδυνο για την κάθε νόσο και τον κάθε πληθυσμό ξεχωριστά. Το πιο υψηλό αποτέλεσμα σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα και συνεπώς τη μεγαλύτερη πιθανότητα κινδύνου παρουσίασαν οι λευκοί για την εμφάνιση αγγειακών παθήσεων. Για τις αρρυθμίες καρδιακού παλμού και την καρδιακή ανακοπή, τα πιο αξιολογήσιμα αποτελέσματα ήταν για τους λευκούς και για αυτούς δίνονταν και η μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου σύμφωνα με τα γονίδια που μελετήθηκαν. Για τη στεφανιαία νόσο, είχαμε αξιολογήσιμα αποτελέσματα για όλες τις πληθυσμιακές ομάδες εκτός των μαύρων, για τους οποίους δίνονταν λίγα γονίδια. Για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, εξετάσαμε τρεις πληθυσμιακές ομάδες και τον υψηλότερο κίνδυνο τον βρήκαμε για τους Ασιάτες που είχαν αυτά τα συγκεκριμένα γονίδια που μελετήθηκαν. Γενικά για το έμφραγμα του μυοκαρδίου τα αποτελέσματα είναι μετρίως αξιολογήσιμα καθώς δε μελετήθηκε πολύ μεγάλος αριθμός γονιδίων. Τέλος, υπολογίσαμε τον συνολικό κίνδυνο εμφάνισης μιας οποιασδήποτε καρδιαγγειακής νόσου για τον κάθε πληθυσμό ξεχωριστά. Τα περισσότερα γονίδια και συνεπώς τα πιο αξιολογήσιμα αποτελέσματα δόθηκαν για τους μεικτούς πληθυσμούς και για τους λευκούς. Ο αριθμός των γονιδίων που βρήκαμε είναι πολύ μεγαλύτερος από τον αριθμό των γονιδίων που ελέγχουν εταιρίες που εξειδικεύονται στον γονιδιακό έλεγχο και τη γονιδιακή πρόβλεψη ασθενειών [116-120]. Όσο περισσότερα είναι τα γονίδια που μελετώνται, τόσο πιο σωστό είναι το ποσοστό πρόβλεψης μιας νόσου. Η μελέτη μας έχει εξετάσει από 4 έως 25 φορές μεγαλύτερο αριθμό γονιδίων από τις εταιρίες αυτές και συνεπώς τα αποτελέσματά μας είναι πιο ακριβή οπότε και θα προσδώσουν μεγαλύτερη ευαισθησία και εξειδίκευση στη διαγνωστική διαδικασία.

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις είναι πολυπαραγοντικά νοσήματα, πράγμα που σημαίνει ότι επηρεάζονται και από άλλες καταστάσεις όπως το κάπνισμα, η φυσική άσκηση και οι διατροφικοί παράγοντες. Περιοριστήκαμε στο να αναλύσουμε μόνο τους γονιδιακούς παράγοντες που επηρεάζουν τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επειδή αυτοί αποτελούν και τον μη αναστρέψιμο παράγοντα της νόσου. Όσο περισσότεροι οι παράγοντες τόσο πιο περίπλοκη είναι η νόσος και απαιτεί περισσότερη μελέτη και ανάλυση. Με τη χρήση του εργαλείου bioCompendium είδαμε πολλά από τα γονίδια να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Παρατηρήσαμε όμως και πολλά γονίδια για τα οποία δεν παρατηρήθηκε καμία αλληλεπίδραση. Η αλληλεπίδραση αυτών των γονιδίων θα πρέπει να διερευνηθεί μελλοντικά.

Η συνεχής αύξηση των ανθρώπων που πάσχουν από κάποια καρδιαγγειακή πάθηση αποτελεί μείζον πρόβλημα ειδικά τη σημερινή εποχή με το άγχος και τις στρεσογόνες καταστάσεις που επικρατούν. Η πρόγνωση της νόσου είναι ένα πρόβλημα που οι επιστήμες καλούνται να λύσουν, καθώς είναι πολύ σημαντικό για κάποιον να γνωρίζει την πιθανότητα που έχει να εμφανίσει τη νόσο. Εμείς καταφέραμε να κατασκευάσουμε ένα μαθηματικό μοντέλο που προβλέπει με μεγάλη ακρίβεια την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και μάλιστα δίνουμε τη δυνατότητα πρόβλεψης για κάθε νόσο και κάθε πληθυσμιακή ομάδα ξεχωριστά. Αυτό δείχνει ακόμα πιο έντονα τη σημασία της μελέτης μας και τη συνεισφορά μας στην ιατρική έρευνα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 – ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Z, R., *the task force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ECS) and the European atherosclerosis Society (EAS)* European Heart Journal, 2011.
2. 13 «κρυφοί» παράγοντες που επηρεάζουν την καρδιά. Ιάτωρ, 2012.
3. ΚΑΣΤΟΡΙΝΗΣ ΑΝΤΩΝΗΣ, Κ.-Α.Μ., ΜΠΑΡΩΝΑ-ΜΑΜΑΛΗ ΦΩΤΕΙΝΗ, ΠΕΡΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ, ΠΑΛΟΓΛΟΥ ΠΕΡΙΚΛΗΣ, *Βιολογία Α Γενικού Λυκείου*. Οργανισμός εκδόσεων διδακτικών βιβλίων.
4. *Heart*, in *Encyclopaedia Britannica*.
5. *Competition Science Vision*. 2009, Pratiyogita Darpan.
6. Institute, T.H. *the cardiovascular system*.
7. Starr, C., *Biology: today and tomorrow with physiology*. 2009.
8. Nottingham, T.u.o., *Cardiology Teaching Package*, H.p.i.r.t.t.r. cage, Editor.
9. Robert M. Berne, M.N.L. *Physiology*. 1993.
10. Robert M. Berne, M.N.L., *Physiology*. 1993.
11. College, M.C., Q. NOMENCLATURE, Editor.
12. College, M.C. *QRS NOMENCLATURE*.
13. Palomaki, G.E., et al., *Use of genomic profiling to assess risk for cardiovascular disease and identify individualized prevention strategies--a targeted evidence-based review*. Genet Med, 2010. **12**(12): p. 772-84.
14. Zhang, J., et al., *Lack of association between CYP1A1 T6235C polymorphism and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis*. Mol Med Rep, 2013. **7**(2): p. 543-8.
15. Scheuner, M.T., et al., *Familial risk assessment for early-onset coronary heart disease*. Genet Med, 2006. **8**(8): p. 525-31.
16. Hauser, E.R., et al., *Design of the Genetics of Early Onset Cardiovascular Disease (GENECARD) study*. Am Heart J, 2003. **145**(4): p. 602-13.
17. Zhou, L.T., et al., *Meta-analysis of genetic association of chromosome 9p21 with early-onset coronary artery disease*. Gene, 2012. **510**(2): p. 185-8.
18. Ikeda, S., et al., *Polymorphisms of LTA, LGALS2, and PSMA6 genes and coronary atherosclerosis: a pathological study of 1503 consecutive autopsy cases*. Atherosclerosis, 2012. **221**(2): p. 458-60.
19. Viles-Gonzalez, J.F., V. Fuster, and J.J. Badimon, *Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences*. Eur Heart J, 2004. **25**(14): p. 1197-207.
20. Malarstig, A. and A. Hamsten, *Genetics of atherothrombosis and thrombophilia*. Curr Atheroscler Rep, 2010. **12**(3): p. 159-66.
21. Fuster, V., et al., *Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts*. J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(6): p. 937-54.
22. Leys, D., *Atherothrombosis: a major health burden*. Cerebrovasc Dis, 2001. **11 Suppl 2**: p. 1-4.
23. Singapore Heart Foundation *Atherothrombosis*.
24. O'Donnell, C.J., et al., *Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction*. Circulation, 2011. **124**(25): p. 2855-64.
25. wiseGEEK *What Is Coronary Stenosis?*
26. Dangas, G. and F. Kuepper, *Cardiology patient page. Restenosis: repeat narrowing of a coronary artery: prevention and treatment*. Circulation, 2002. **105**(22): p. 2586-7.
27. Sampietro, M.L., et al., *A genome-wide association study identifies a region at chromosome 12 as a potential susceptibility locus for restenosis after percutaneous coronary intervention*. Hum Mol Genet, 2011. **20**(23): p. 4748-57.

28. Donald Cutlip, J.D.A., *Coronary artery stent thrombosis: Incidence and risk factors*. Wolters kluwer.
29. National heart, I.a.b.i. *What Is a Stent?*
30. Κ.Τρυποσκιάδης, Φ., *Καρδιολογία. σταφανιαία νόσος*.
31. Beaudoin, M., et al., *Pooled DNA resequencing of 68 myocardial infarction candidate genes in French Canadians*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(5): p. 547-54.
32. World Health Organization *Cardiovascular diseases (CVDs)*.
33. Association, A.H. *What is Cardiovascular Disease?*
34. Foundation, B.H. *Cardiovascular disease*.
35. Association, A.H. *Congestive Heart Failure*.
36. National heart, I.a.b.i. *What Is Heart Failure?*
37. Tuan D. Pham, C.C.T., Honghui Wang, Xiaobo Zhou *Analysis of Major Adverse Cardiac Events with Entropy-Based Complexity*. Springer, 2010. **69**: p. 261-272
38. *microangiopathy* in *Dorland's Medical Dictionary*
39. *Macroangiopathy*, in *English Encyclopedia*.
40. Institute, T.h. *Vulnerable Plaque*.
41. Montana, T.i.h.i.o. *vulnerable plaque*.
42. Murabito, J.M., et al., *Association between chromosome 9p21 variants and the ankle-brachial index identified by a meta-analysis of 21 genome-wide association studies*. Circ Cardiovasc Genet, 2012. **5**(1): p. 100-12.
43. National heart, I.a.b.i. *What Is Peripheral Arterial Disease?*
44. Association, A.H. *About Peripheral Artery Disease (PAD)*.
45. Choi, Y.M., et al., *Transforming growth factor beta receptor II polymorphisms are associated with Kawasaki disease*. Korean J Pediatr, 2012. **55**(1): p. 18-23.
46. Burgner, D., et al., *A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease*. PLoS Genet, 2009. **5**(1): p. e1000319.
47. Foundation, K.D. *What is Kawasaki Disease?*
48. Bots, M.L., et al., *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. Circulation, 1997. **96**(5): p. 1432-7.
49. Paternoster, L., et al., *Genetic effects on carotid intima-media thickness: systematic assessment and meta-analyses of candidate gene polymorphisms studied in more than 5000 subjects*. Circ Cardiovasc Genet, 2010. **3**(1): p. 15-21.
50. Bown, M.J., et al., *Abdominal aortic aneurysm is associated with a variant in low-density lipoprotein receptor-related protein 1*. Am J Hum Genet, 2011. **89**(5): p. 619-27.
51. health, P. *Abdominal Aortic Aneurysm*. 2013.
52. Nunes, J.P. and J.C. Silva, *Systemic correlates of angiographic coronary artery disease*. PLoS One, 2009. **4**(1): p. e4322.
53. National heart, I.a.b.i. *What Is Coronary Angiography?*
54. Heart Foundation *Coronary Angiography*.
55. αθηροσκλήρωσης, Ε.ε., *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης* 2013.
56. prevention, C.f.d.c.a., *leading Causes of Death*, E.d.t.C.d. Table 10. Number of deaths from 113 selected causes, drug-induced causes, alcohol-induced causes, and injury by firearms, by age: United States, 2011, Editor.
57. national heart, I.a.b.i. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, lung, and Blood diseases*. 2012.
58. System, C.P.f.D.o.T.C., P. Mortality, Editor. 1998.
59. Genetics Home Reference *What are genome-wide association studies?*
60. explorable *Replication study*.
61. Blettner, M., et al., *Traditional reviews, meta-analyses and pooled analyses in epidemiology*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(1): p. 1-9.
62. Spiegelman, D. *Methods for Summarizing the Evidence:*

Meta-Analyses and Pooled Analyses.

63. Walker, E., A.V. Hernandez, and M.W. Kattan, *Meta-analysis: Its strengths and limitations*. Cleve Clin J Med, 2008. **75**(6): p. 431-9.
64. Greenland S, O.R.K. *Meta-Analysis. In Modern Epidemiology*. 2001.
65. Pigott, T. *Random and Fixed Effects Models in Meta-analysis*
66. Αναστασία Ελευθεράκη, Τ.Π. *METANAΛΥΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΖΗΤΗΜΑΤΑ*.
67. Φουσκάκης, Δ. *Εισαγωγή στη Στατιστική*. Available from: <http://www.math.ntua.gr/~fouskakis/EIPSI/06.pdf>.
68. Χάιδιτς, Μ. *Οι Μετα-αναλύσεις*.
69. THE INSTITUTE FOR STATISTICS EDUCATION. *Bias*. Glossary of statistical terms; Available from: http://www.statistics.com/glossary&term_id=717.
70. Βασιλική, Μ. *Αναλυτική Στατιστική*. 2009.
71. Collaboration, T.C. *p-value*. Available from: <http://www.cochrane.org/glossary/5#letterp>.
72. The Cochrane Collaboration. *heterogeneity*. Available from: <http://www.cochrane.org/glossary/5#term254>.
73. Higgins, J. *Measuring heterogeneity in a meta-analysis* 2008.
74. Centers for disease control and prevention *Chapter 12 - Genome-wide association studies, field synopses, and the development of the knowledge base on genetic variation and human diseases*
75. Collaboration, T.C. *I2*. Available from: <http://www.cochrane.org/glossary/5#letteri>.
76. *Εισαγωγή στην Κανονική Κατανομή*.
77. *Τυπικό σφάλμα του μέσου x*, in *ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ*.
78. *Ανάλυση Παλινδρόμησης*.
79. Ioannidis, J.P., et al., *Assessment of cumulative evidence on genetic associations: interim guidelines*. Int J Epidemiol, 2008. **37**(1): p. 120-32.
80. *GLIDERS*. Available from: <https://www.sanger.ac.uk/resources/software/gliders/>.
81. *bioCompendium*. Available from: <http://biocompendium.embl.de/>.
82. *Study Design 101*. Available from: <https://himselfarb.gwu.edu/tutorials/studydesign101/formulas.html>.
83. Shrier, I. and R. Steele, *Understanding the relationship between risks and odds ratios*. Clin J Sport Med, 2006. **16**(2): p. 107-10.
84. Wang, Z., *Converting Odds Ratio to Relative Risk in Cohort Studies with Partial Data Information*. Journal of Statistical Software, 2013. **55**(5).
85. Health, N.I.o. *Mission*.
86. National heart, I.a.b.i. *NHLBI Mission Statement*.
87. National heart, I.a.b.i. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, lung, and Blood diseases*. 2012. 19,20,22,87,89.
88. ΖΗΜΕΡΑΣ, Σ. *ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΠΑΚΕΤΑ I*.
89. Γρίβας, Δ. *κυτταροκίνες*. Available from: <http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=138>.
90. Π.Ι. Κωνσταντινίδης and Σ.Π. Ντουράκης, *Ο ρόλος των κυτταροκινών στη χρόνια ηπατίτιδα C*. Archives of Hellenic medicine, 2013.
91. *Αθροισματική πλάκα και φλεγμονή*. Available from: <http://www.healthyliving.gr/2012/02/23/%CE%B1%CE%B8%CE%B7%CF%81%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE-%CF%80%CE%BB%CE%AC%CE%BA%CE%B1-%CE%BA%CE%B1%CE%B9-%CF%86%CE%BB%CE%B5%CE%B3%CE%BC%CE%BF%CE%BD%CE%AE/>.
92. Δημήτριος Ι. Χανιώτης, Φ.Ι.Χ., *Γενετική και Επιγενετική μελέτη στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης*. e- Περιοδικό Επιστήμης & Τεχνολογίας.
93. Grainger, D.J., *Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004. **24**(3): p. 399-404.

94. Xia, Q., et al., *Characterisation of novel cytokines in human atherosclerotic plaque*. Int J Cardiol, 2014.
95. Cartwright, E.J., et al., *Calcium signaling dysfunction in heart disease*. Biofactors, 2011. **37**(3): p. 175-81.
96. association, a.h. *What Is Cardiomyopathy in Adults?* ; Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/Cardiomyopathy/What-Is-Cardiomyopathy-in-Adults_UCM_444168_Article.jsp.
97. SciGlobe. *PPAR Pathway*. Available from: http://www.sabiosciences.com/pathway.php?sn=PPAR_Pathway.
98. Gervois, P., et al., *Regulation of lipid and lipoprotein metabolism by PPAR activators*. Clin Chem Lab Med, 2000. **38**(1): p. 3-11.
99. GeneCards. *Vascular Endothelial Growth Factor A*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=VEGFA>.
100. Haematology, A.o.G.a.C.i.O.a. *TGFB1 (transforming growth factor, beta 1)*. Available from: <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/TGFB1ID42534ch19q13.html>.
101. GeneCards. *Nitric Oxide Synthase 3* Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=NOS3>.
102. GeneCards. *PPARG Gene*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PPARG>.
103. GeneCards. *IL10 Gene*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL10&search=87f11a2c599b2f3cfbbc816705b2fbee>.
104. GeneCards. *IL6 Gene*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=IL6&search=db534dfb811794dcf8169959477d8ea5>.
105. GeneCards. *serpine1 gene*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SERPINE1&search=f7158df3ee3c33835ef5fdd2561bfbb25>.
106. GeneCards. *apoe gene*. Available from: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APOE&search=d22ef8d03375d89409872210d728cfc0>.
107. Alzamora, M.T., et al., *The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population*. BMC Public Health, 2010. **10**: p. 38.
108. Selvin, E. and T.P. Erlinger, *Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000*. Circulation, 2004. **110**(6): p. 738-43.
109. *Prevalence and Incidence of Arrhythmias*.
110. prevention, c.f.d.c.a. *Prevalence of Coronary Heart Disease --- United States, 2006--2010*. 2011.
111. Criqui, M.H., et al., *Ethnicity and peripheral arterial disease: the San Diego Population Study*. Circulation, 2005. **112**(17): p. 2703-7.
112. prevention, c.f.d.c.a. *prevalence of coronary heart diseases united states, 2006-2010*. 2011.
113. Kodani, E., *Prevalence of atrial fibrillation in Asia and the world*. journal of arrhythmia, 2012.
114. Valensi, P., L. Lorgis, and Y. Cottin, *Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature*. Arch Cardiovasc Dis, 2011. **104**(3): p. 178-88.
115. Zaman, M.J.S. *Prognosis of angina and myocardial infarction in South Asian and White populations in the United Kingdom* 2009.
116. Βιοδιάγνωση αε. Προδιάθεση για καρδιαγγειακές ασθένειες. Available from: <http://www.biodiagnosi.gr/moriaki-diagnosi/kardiaggiaka>.
117. interGenetics. *Γενωμικές εξετάσεις*. Available from: <http://www.intergenetics.eu/1565+M54a708de802.html>.
118. euroGenetica. *ΕΛΕΓΧΟΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ – ΔΕΙΚΤΩΝ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ*. Available from: <http://www.eurogenetica.gr/moleculargenetics/>.

119. BioGenomica. *Καρδιαγγειακά νοσήματα*. Available from: <http://www.biogenomica.gr/gr/3/7/>.
120. BioGenomica. *Ανάλυση δεικτών προδιάθεσης για πολυπαραγοντικά νοσήματα*. Available from: <http://www.biogenomica.gr/gr/3/8/>.
121. EMBL-EBI *Binding*.
122. EMBL-EBI *protein binding*.
123. EMBL-EBI *receptor binding*.
124. EMBL-EBI *metalloendopeptidase activity*.
125. EMBL-EBI *protease binding*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

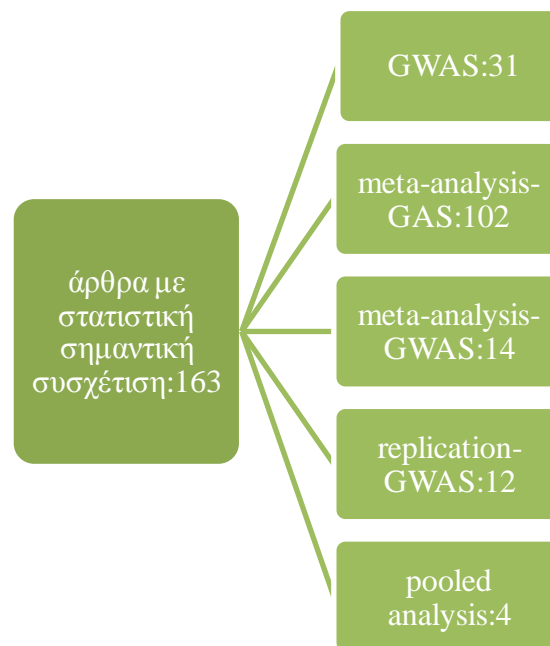
Στον Πίνακα 6.1 δίνονται οι κωδικοί των άρθρων στη βάση δεδομένων PubMed με τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, δηλαδή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση.

Πίνακας 6.1: Κωδικοί των σημαντικών άρθρων στην PubMed - PMID

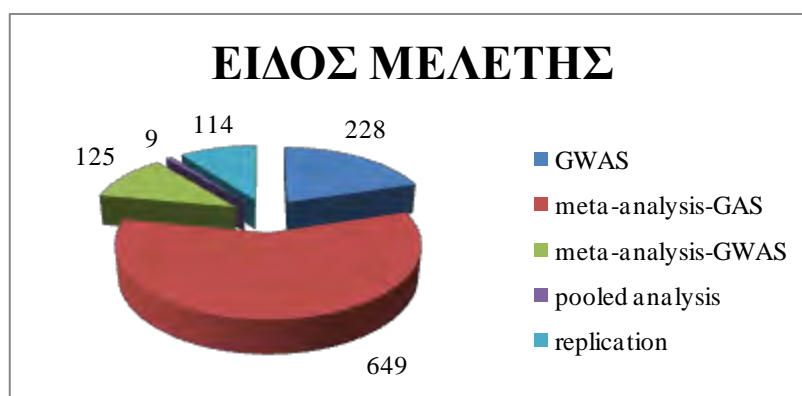
19074352	22359526	20100625	21378988	22386722	23065250	23161703
19198610	22702842	20127520	21444365	22417945	23065280	18264662
19198612	22843503	20159873	21562205	22421339	23086272	19132087
20031605	22990020	20352162	21606135	22421340	23111455	20032323
20036365	23040572	20354063	21640993	22496752	23129316	20145341
20163833	23122333	20395598	21643759	22509361	23178513	20497987
20360844	18327409	20452521	21726267	22556171	23236363	20732682
20372818	18504336	20479152	21726863	22607024	23242654	21107343
20590428	18575631	20529992	21780915	22639977	20011104	21378986
20622880	18726528	20579540	21838885	22645060	20923989	22042884
20622881	18786860	20642359	21912121	22662243	21239051	22216278
20729558	18922999	20847302	21914952	22689717	21378990	22946666
21059979	19164808	20861627	21966275	22751097	21738491	23050023
21060863	19272601	20864672	21987404	22771216	21880673	
21088011	19282875	20926117	22055160	22782431	21900582	
21211798	19319159	21071604	22146089	22791700	21907990	
21221998	19346955	21071687	22152955	22809218	21909108	
21242481	19439304	21107710	22168225	22842872	21984528	
21347282	19497121	21143013	22170599	22844511	22003152	
21779381	19567438	21146823	22203486	22898070	22199011	
21804106	19643915	21270820	22226810	22929815	22589742	
21829389	19660754	21296384	22251481	22975211	22745674	
21878436	19798445	21300560	22261475	22987045	18362232	
21957892	19901189	21310416	22277253	23053993	19135198	
21971053	20031541	21325005	22363213	23056288	22698489	



Εικόνα 6.1: Κατανομή άρθρων σύμφωνα με την ύπαρξη στατιστικής σημαντικής συσχέτισης των πολυμορφισμών για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



Εικόνα 6.2: Ταξινόμηση άρθρων με βάση είδος ανάλυσης



Εικόνα 6.3: Ταξινόμηση εγγραφών με βάση είδος ανάλυσης

Πίνακας 6.2: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	108	7285
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	5	51441	8925744
MARTYPEΣ	15	136618	20508845

Πίνακας 6.3: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για αρρυθμία καρδιακού παλμού – καρδιακή ανακοπή

	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	14	155
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	21	22233	53114
MARTYPEΣ	15	64762	554213

Πίνακας 6.4: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για τη στεφανιαία νόσο

	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	108	6777
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	5	51441	8591379
MARTYPEΣ	26	136618	19530556

Πίνακας 6.5: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για τις αγγειακές παθήσεις

	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	21	353
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	45	34915	281251
MARTYPEΣ	124	49182	424076

Πίνακας 6.6: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το συνεπικρατές μοντέλο σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

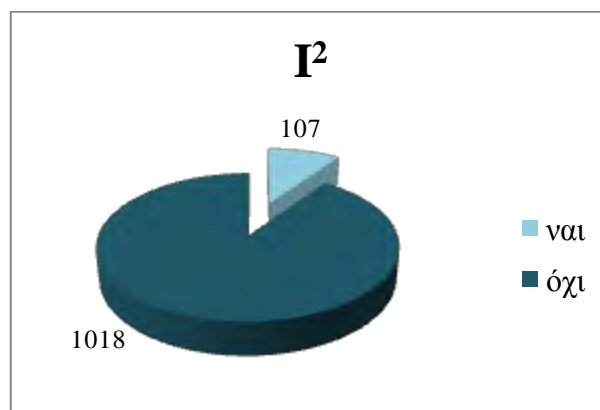
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	108	6239
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	32	51441	8415582
MARTYPEΣ	153	136618	19580806

Πίνακας 6.7: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το επικρατές μοντέλο σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

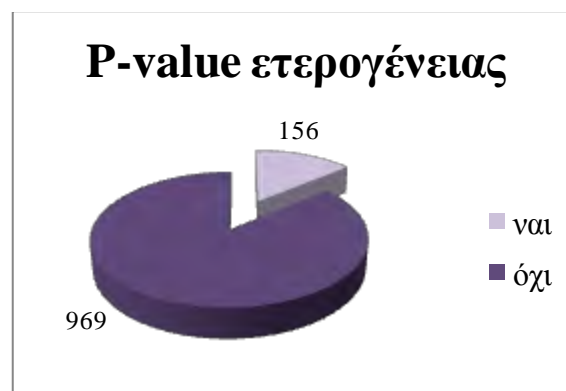
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	53	590
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	5	20435	292202
MARTYRES	26	60189	582976

Πίνακας 6.8: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το υπολειπόμενο μοντέλο σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

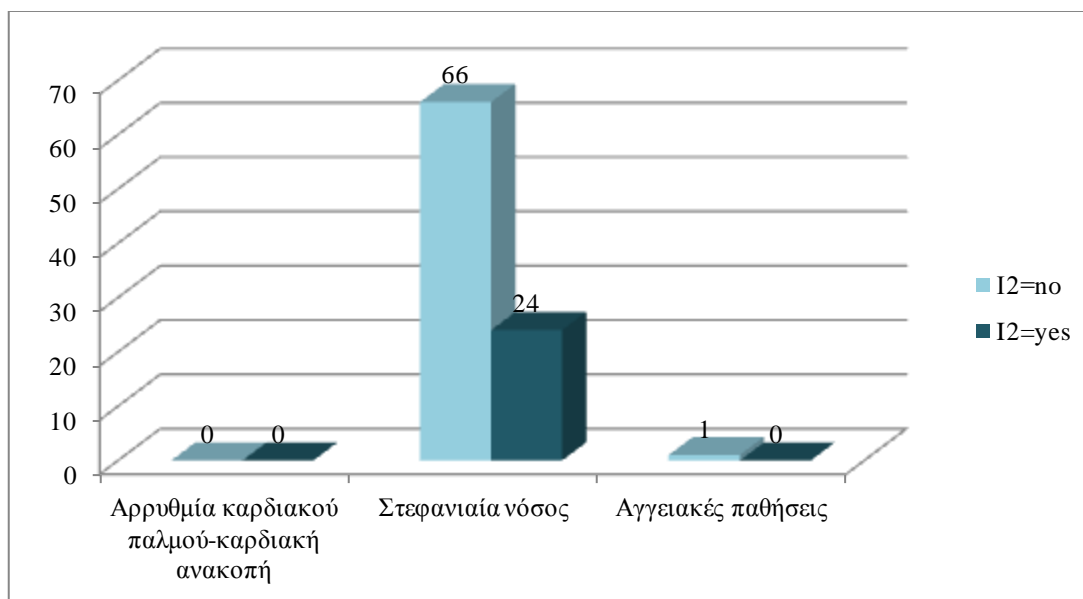
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	46	456
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	21	22233	217960
MARTYRES	15	64762	345063



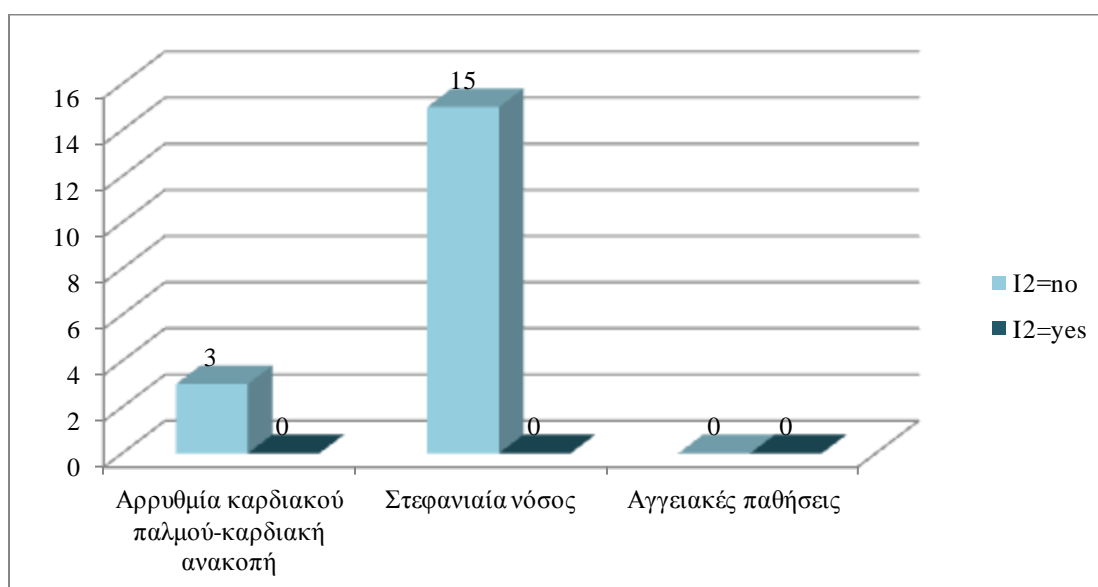
Εικόνα 6.4: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με το αν έδιναν I^2 για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



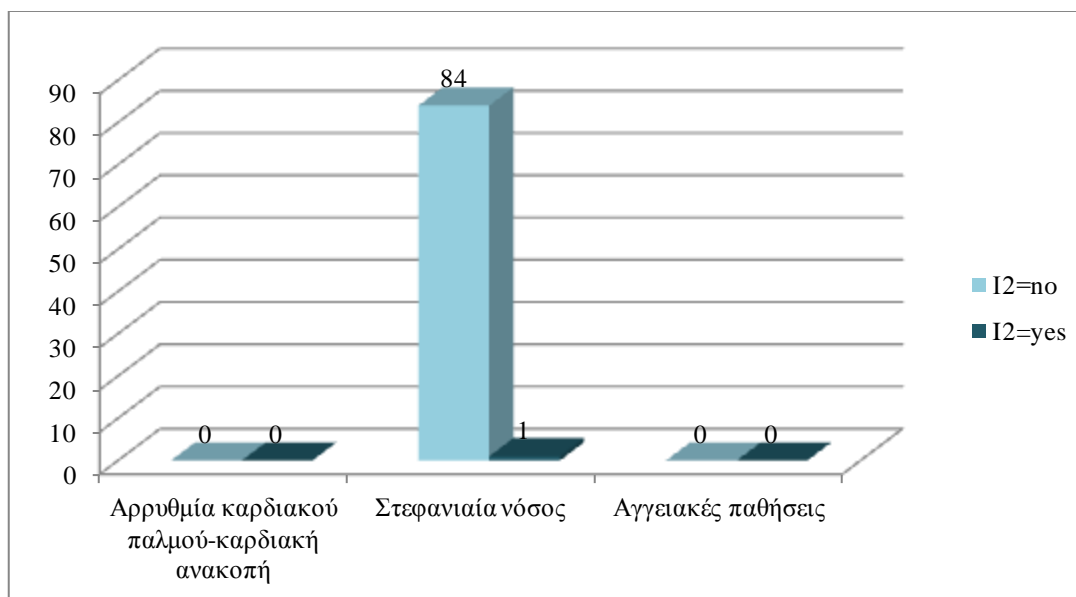
Εικόνα 6.5: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με το αν έδιναν p-value ετερογένειας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



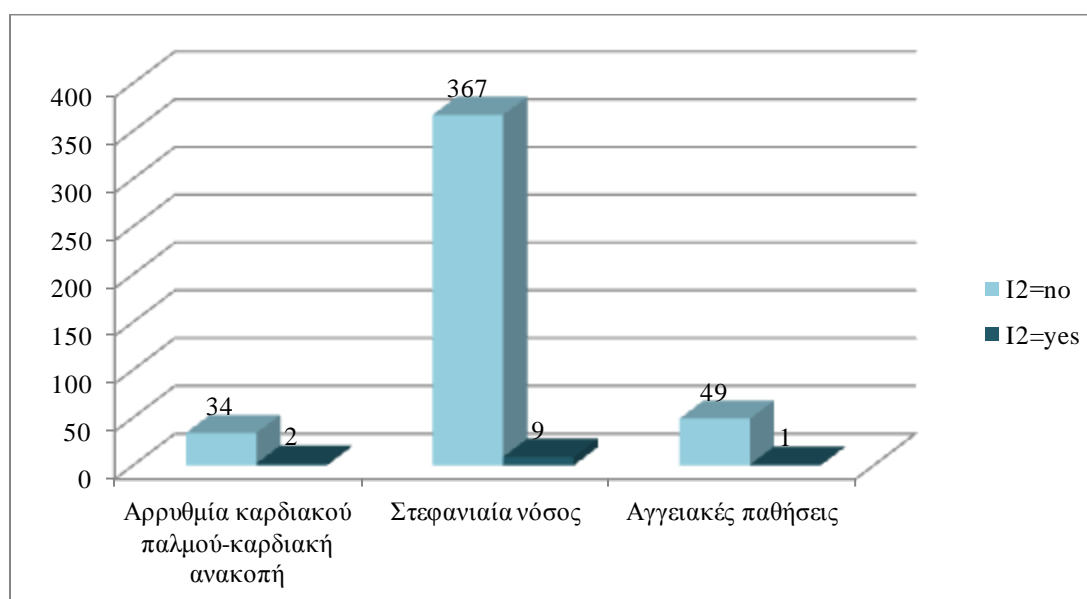
Εικόνα 6.6: Αριθμός εγγραφών που έδιναν I² ετερογένειας για τους Ασιάτες σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



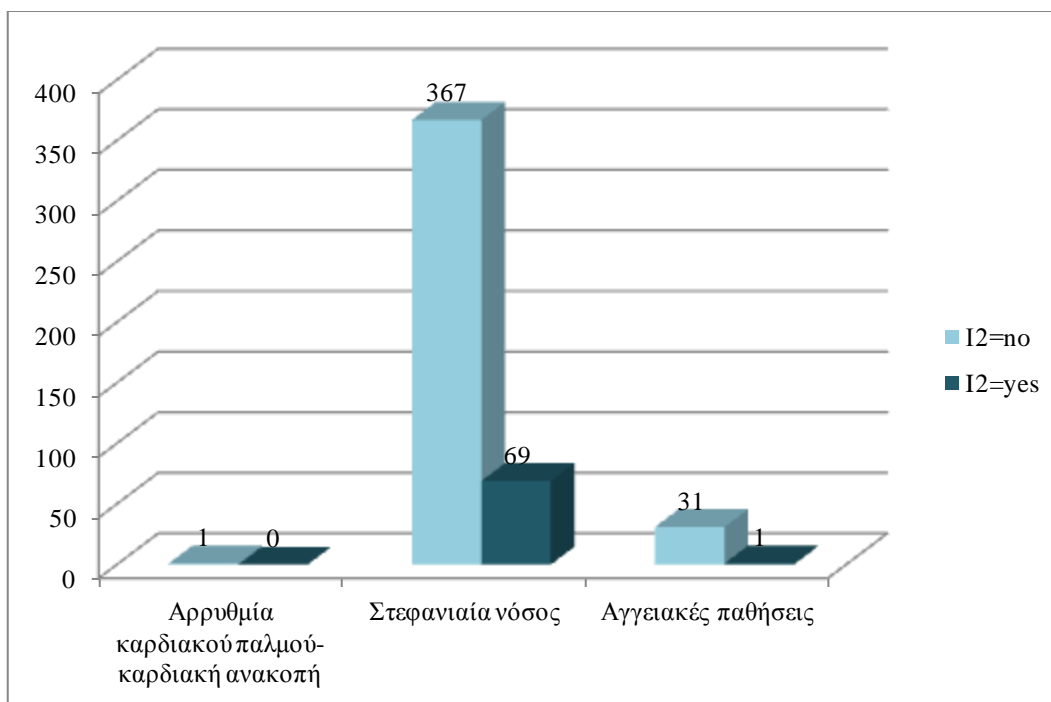
Εικόνα 6.7: Αριθμός εγγραφών που έδιναν I² ετερογένειας για τους μαύρους σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



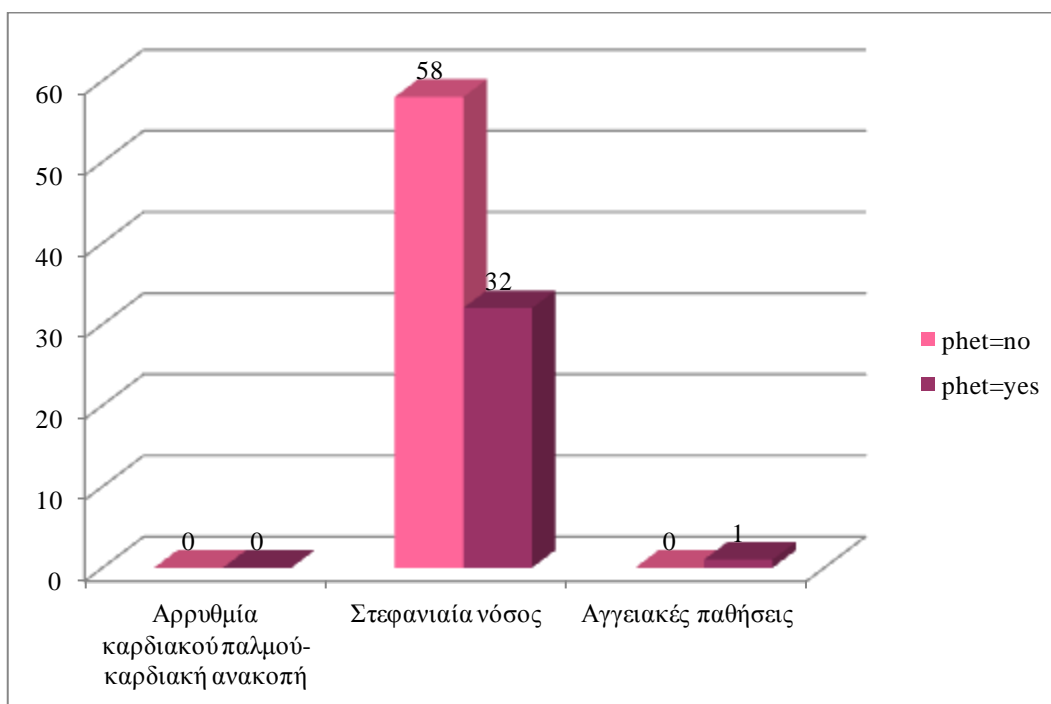
Εικόνα 6.8: Αριθμός εγγραφών που έδιναν I^2 ετερογένειας για τον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



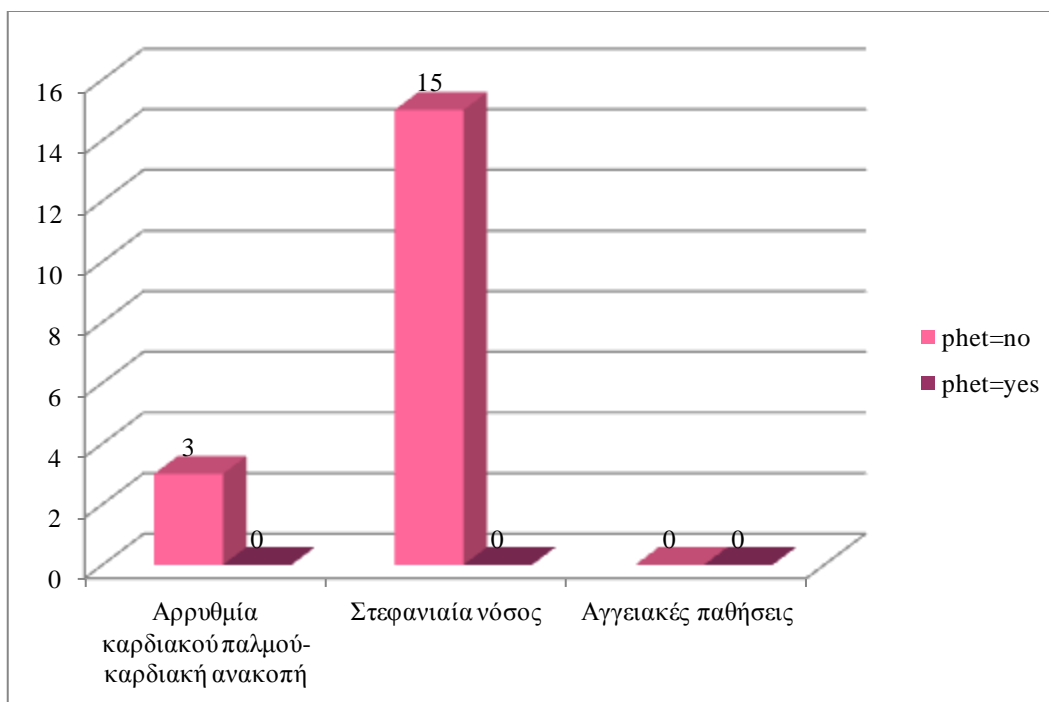
Εικόνα 6.9: Αριθμός εγγραφών που έδιναν I^2 ετερογένειας για τους λευκούς σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



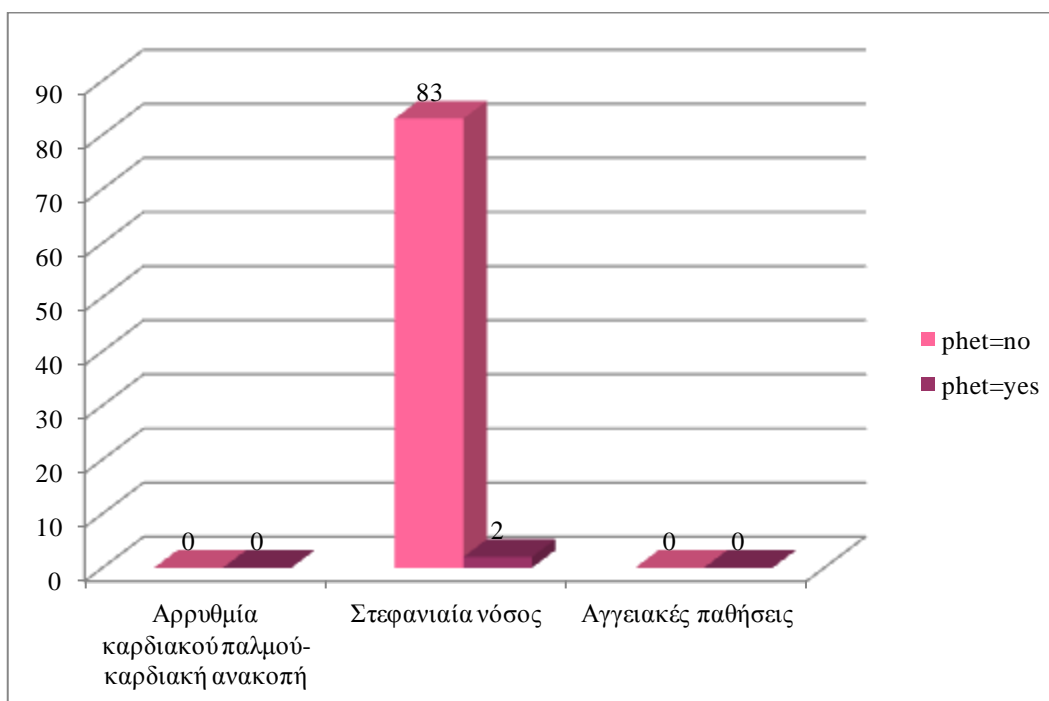
Εικόνα 6.10: Αριθμός εγγραφών που έδιναν I² ετερογένειας για τους μεικτούς πληθυσμούς σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



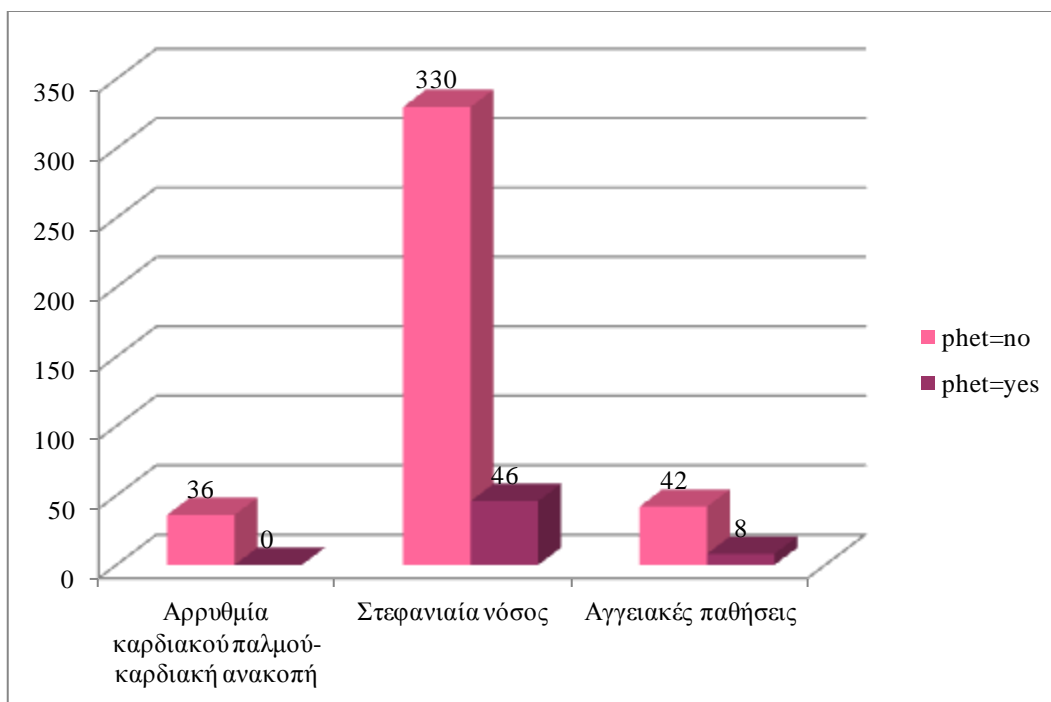
Εικόνα 6.11: Αριθμός εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας για τους Ασιάτες σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



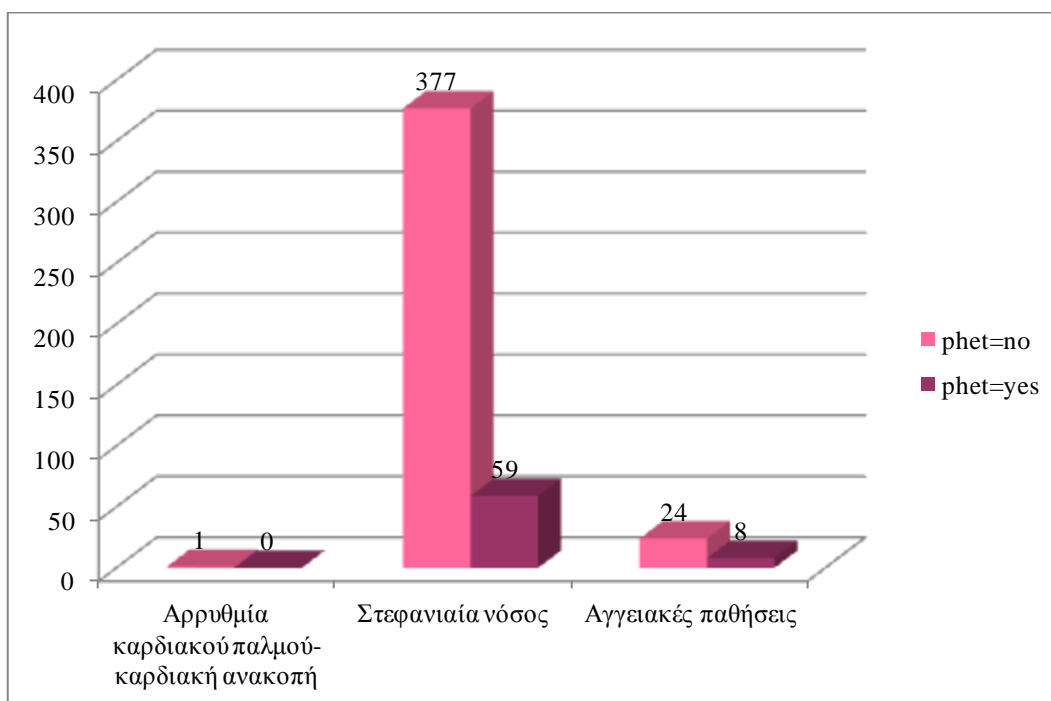
Εικόνα 6.12: Αριθμός εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας για τους μαύρους σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



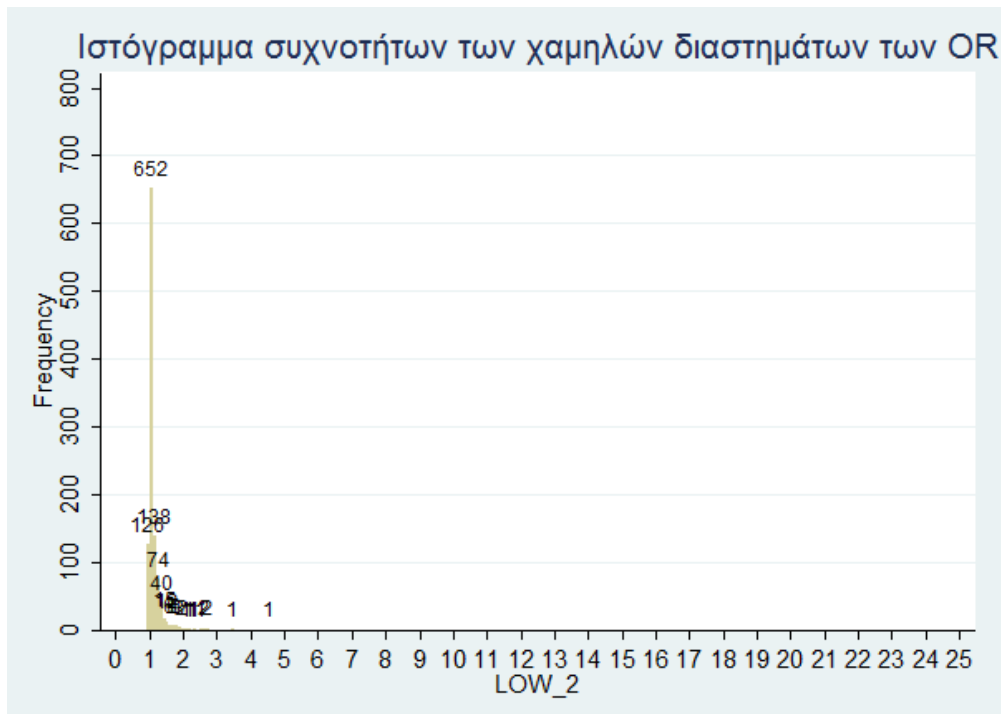
Εικόνα 6.13: Αριθμός εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας για τον πληθυσμό της Μέσης Ανατολής σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



Εικόνα 6.14: Αριθμός εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας για τους λευκούς σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



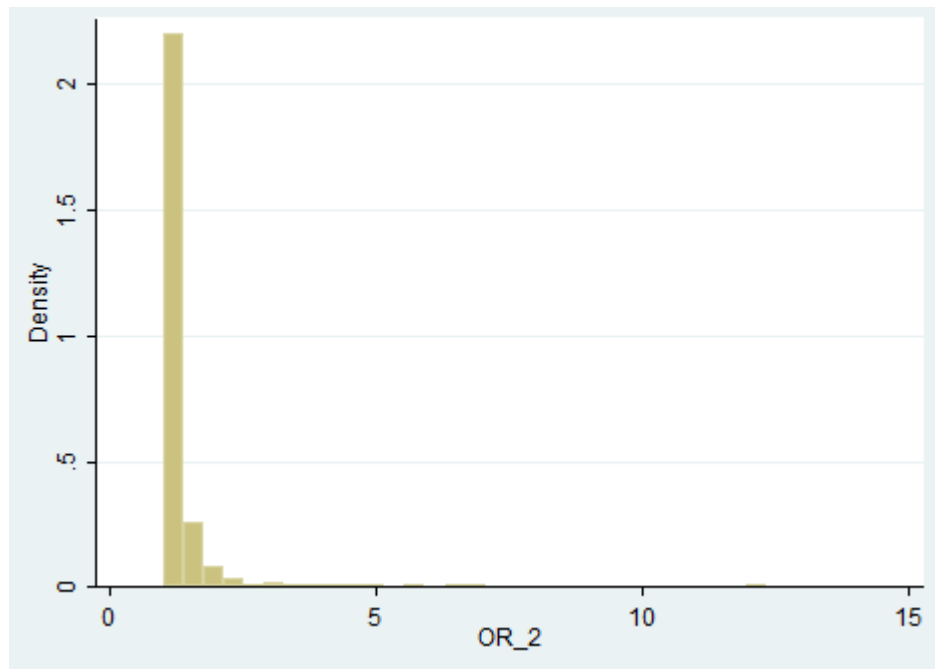
Εικόνα 6.15: Αριθμός εγγραφών που έδιναν p-value ετερογένειας για τους μεικτούς πληθυσμούς σε όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



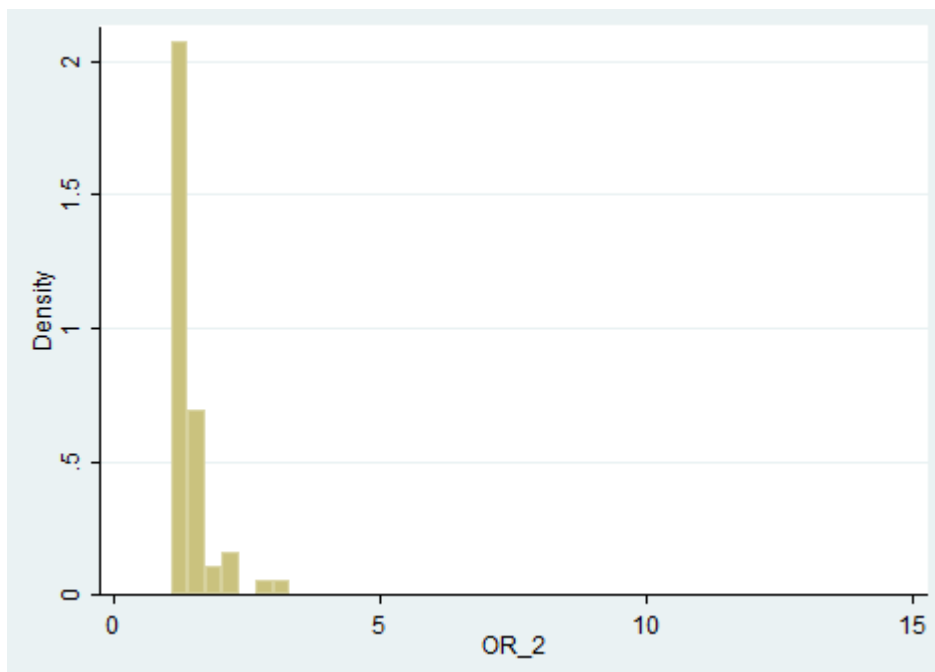
Εικόνα 6.16: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με όλες τις τιμές ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



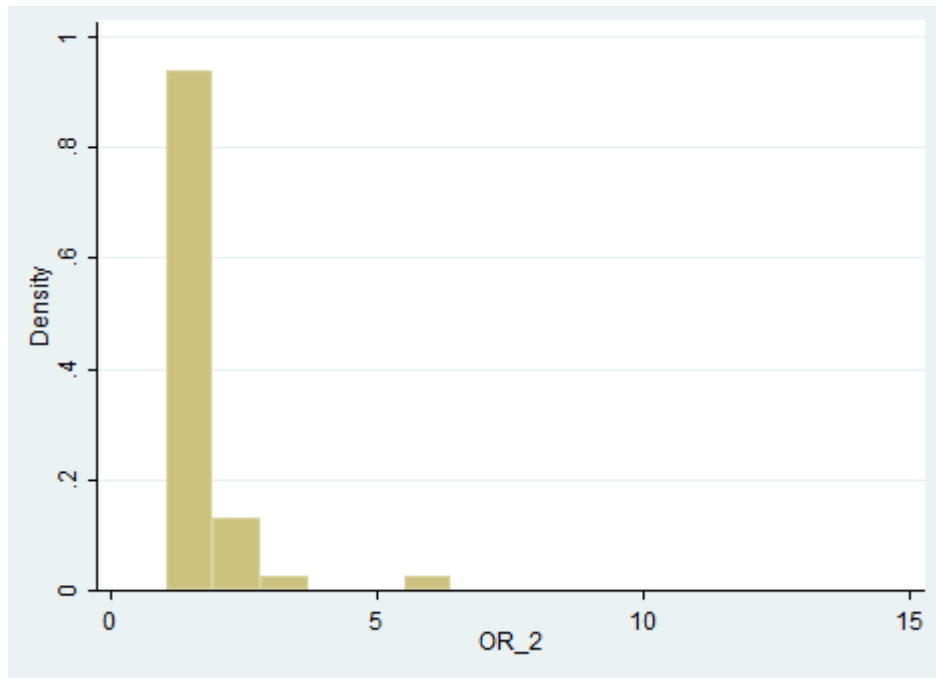
Εικόνα 6.17: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με όλες τις τιμές ανεξαρτήτως νόσου και μοντέλου κληρονομικότητας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



Εικόνα 6.18: Ιστόγραμμα συχνοτήτων OR για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



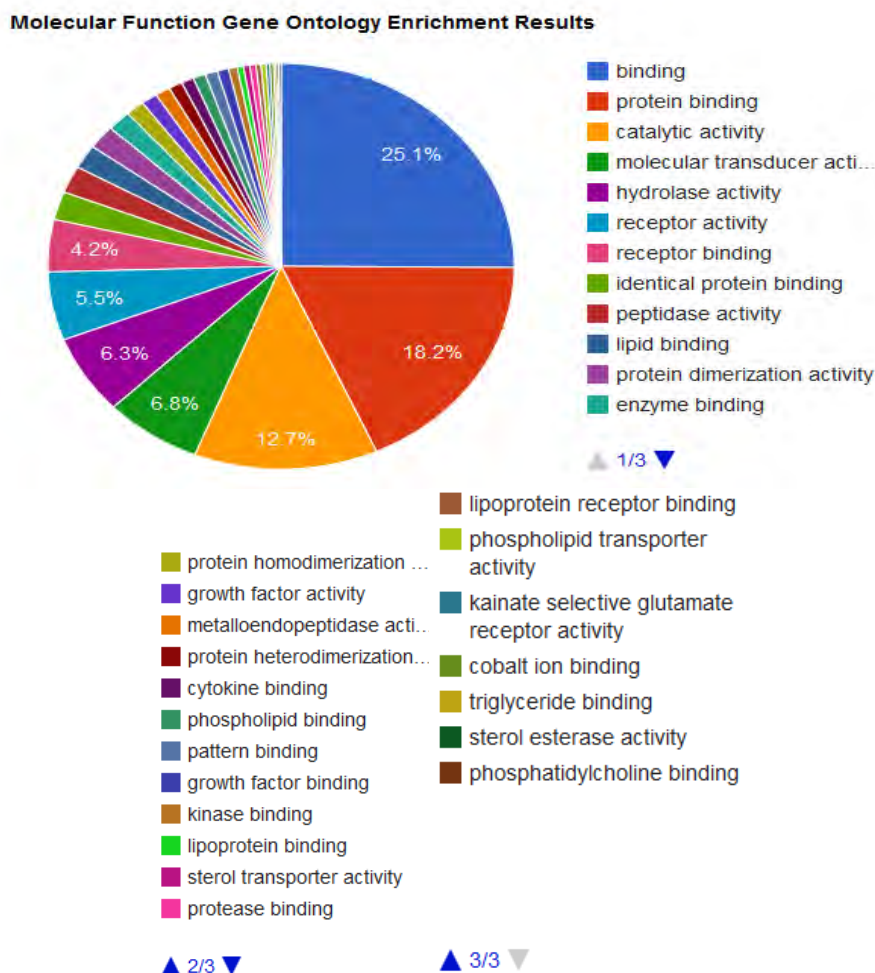
Εικόνα 6.19: Ιστόγραμμα συχνοτήτων OR για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα



Εικόνα 6.20: Ιστόγραμμα συχνοτήτων OR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Μοριακή λειτουργία των γονιδίων για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Ελέγχσαμε τη μοριακή λειτουργία των γονιδίων με το εργαλείο BIOCAMPENDIUM. Στην αρχή δημιουργήθηκαν 31 διαφορετικές μοριακές λειτουργίες για τα γονίδια και με μια ομαδοποίηση καταλήξαμε σε 5 βασικές μοριακές λειτουργίες.



Εικόνα 6.21: Διάφορες μοριακές λειτουργίες των γονιδίων για όλα τα καρδιαγγειακά νοσήματα

Στις 5 βασικές κατηγορίες, ανήκουν οι:

1. *Binding* (51,3%): η εκλεκτική αλληλεπίδραση ενός μορίου με μία ή περισσότερες ειδικές θέσεις ενός άλλου μορίου. Η αλληλεπίδραση είναι μη-ομοιοπολική και συχνά στοιχειομετρική. [121]
2. *Protein Binding* (37,2%): η επιλεκτική και μη-ομοιοπολική αλληλεπίδραση με μια οποιαδήποτε πρωτεΐνη ή ένα σύμπλοκο πρωτεϊνών. [122]
3. *Receptor Binding* (8,5%): η επιλεκτική και μη-ομοιοπολική αλληλεπίδραση με μία ή περισσότερες ειδικές θέσεις σε ένα μόριο υποδοχέα, ένα μακρομόριο σε συνδυασμό με μία ορμόνη, έναν νευροδιαβιβαστή ή κάποιον ενδοκυττάριο αγγελιαφόρο, με σκοπό να ξεκινήσει μια αλλαγή στην κυτταρική λειτουργία. [123]

4. *Metalloendopeptidase Activity* (2,1%): κατάλυση της υδρόλυσης των εσωτερικών α-πεπτιδικών δεσμών, από έναν μηχανισμό στον οποίο το νερό δρα σαν πυρηνόφιλο, ένα ή δύο μεταλλικά ιόντα συγκρατούν το μόριο του νερού στη θέση του και φορτισμένες πλευρικές αλυσίδες αμινοξέων είναι προσδέτες για τα μεταλλικά ιόντα. [124]
5. *Protease Binding* (0,9%): η επιλεκτική και μη-ομοιοπολική αλληλεπίδραση με οποιαδήποτε πρωτεάση ή πεπτιδάση. [125]

Πίνακας 6.9: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	41	597
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	143	22233	978017
MARTYPEΣ	275	136618	2268789

Πίνακας 6.10: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το συνεπικρατές μοντέλο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

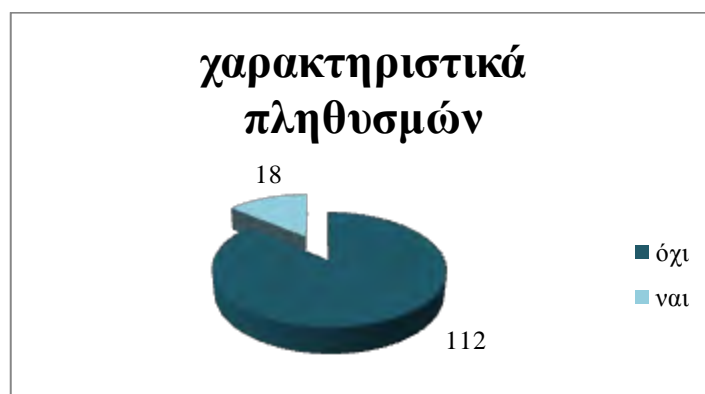
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	41	499
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	146	20000	905585
MARTYPEΣ	294	136618	2102144

Πίνακας 6.11: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το επικρατές μοντέλο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

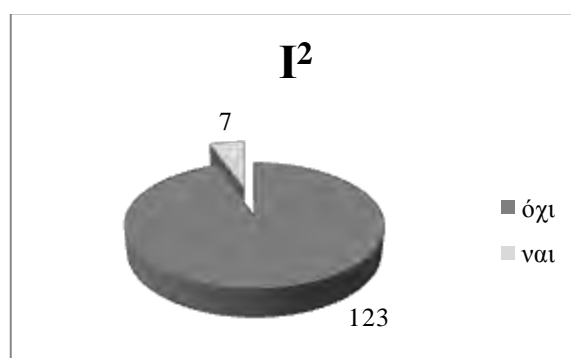
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	18	59
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	506	13588	41035
MARTYPEΣ	447	36869	86673

Πίνακας 6.12: Ταξινόμηση του αριθμού των μελετών, ασθενών και μαρτύρων για το υπολειπόμενο μοντέλο στο έμφραγμα του μυοκαρδίου

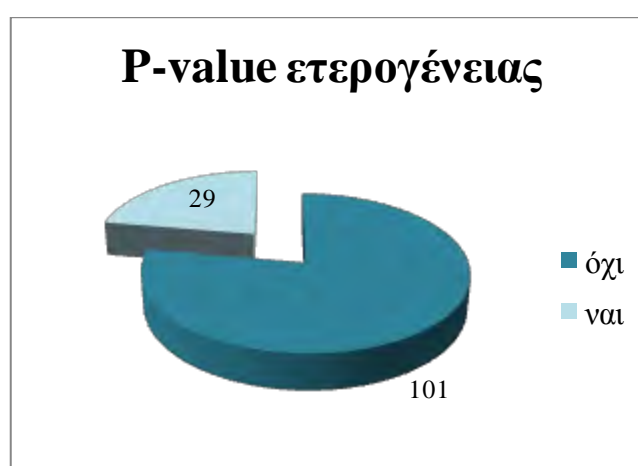
	ΕΛΑΧΙΣΤΟ	ΜΕΓΙΣΤΟ	ΣΥΝΟΛΟ
ΜΕΛΕΤΕΣ	1	14	39
ΑΣΘΕΝΕΙΣ	143	22233	31397
MARTYPEΣ	275	64762	79972



Εικόνα 6.22: Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το αν έδιναν χαρακτηριστικά των πληθυσμών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.23: Ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν έδιναν I^2 για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



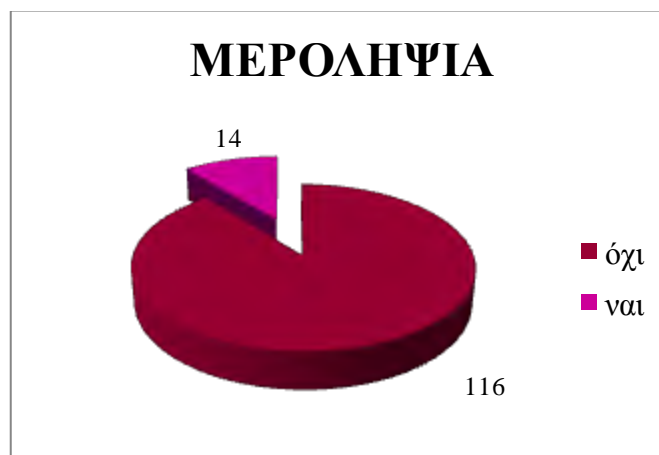
Εικόνα 6.24: Ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν έδιναν p-value ετερογένειας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.25: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με την αναφερόμενη στατιστική μέθοδο για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.26: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.27: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με το αν ανέφεραν την ύπαρξη μεροληψίας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.28: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με το αν έδιναν τα δεδομένα των πολυμορφισμών για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



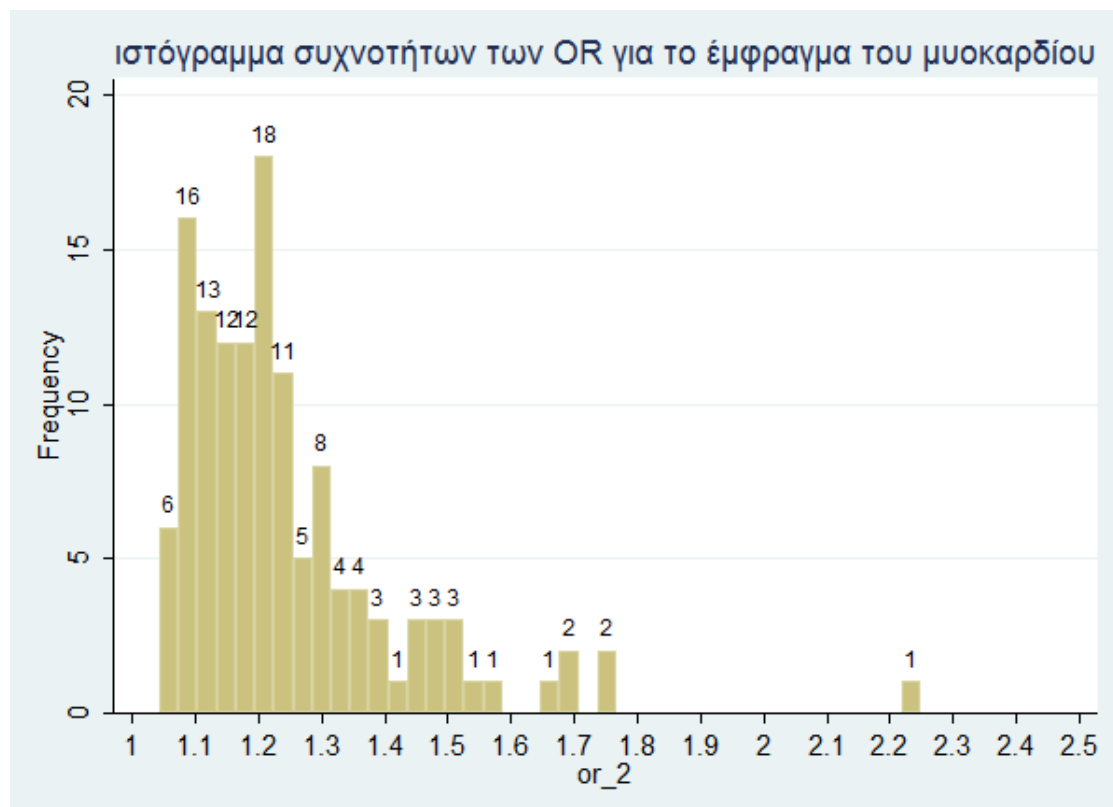
Εικόνα 6.29: Ταξινόμηση εγγραφών σύμφωνα με το αν ανέφεραν την ύπαρξη αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



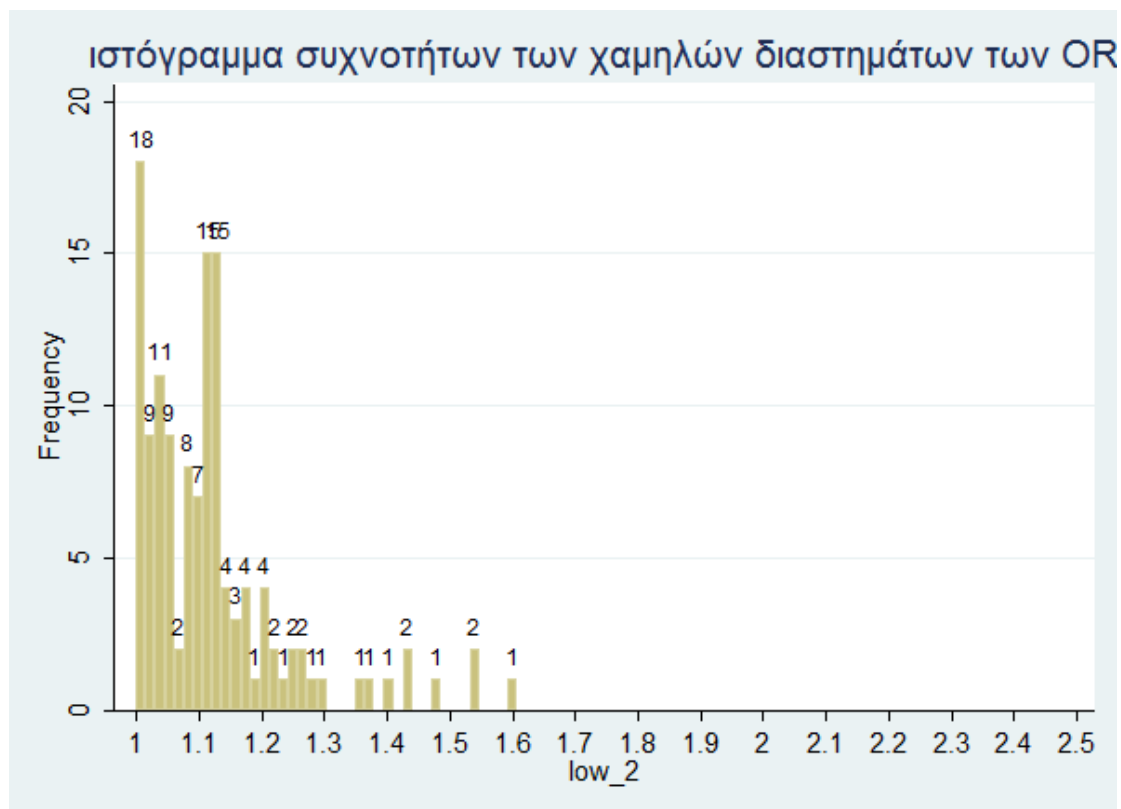
Εικόνα 6.30: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του p-value ετερογένειας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πίνακας 6.13: Αριθμός εγγραφών για την κάθε φυλή που έδιναν I^2 ετερογένειας στα παρακάτω διαστήματα [73, 74] για το έμφραγμα

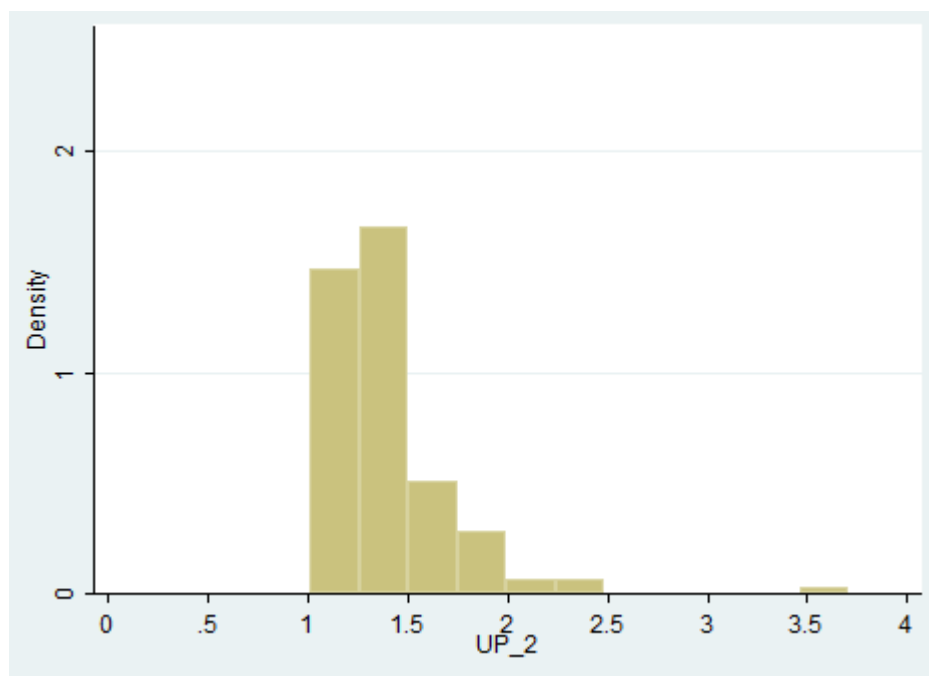
	$I^2 \leq 0,25$	$0,25 < I^2 \leq 0,50$	$0,50 < I^2 \leq 0,75$	$0,75 < I^2 \leq 1,00$
Asian	1			
Mixed	1	1	2	
White				2



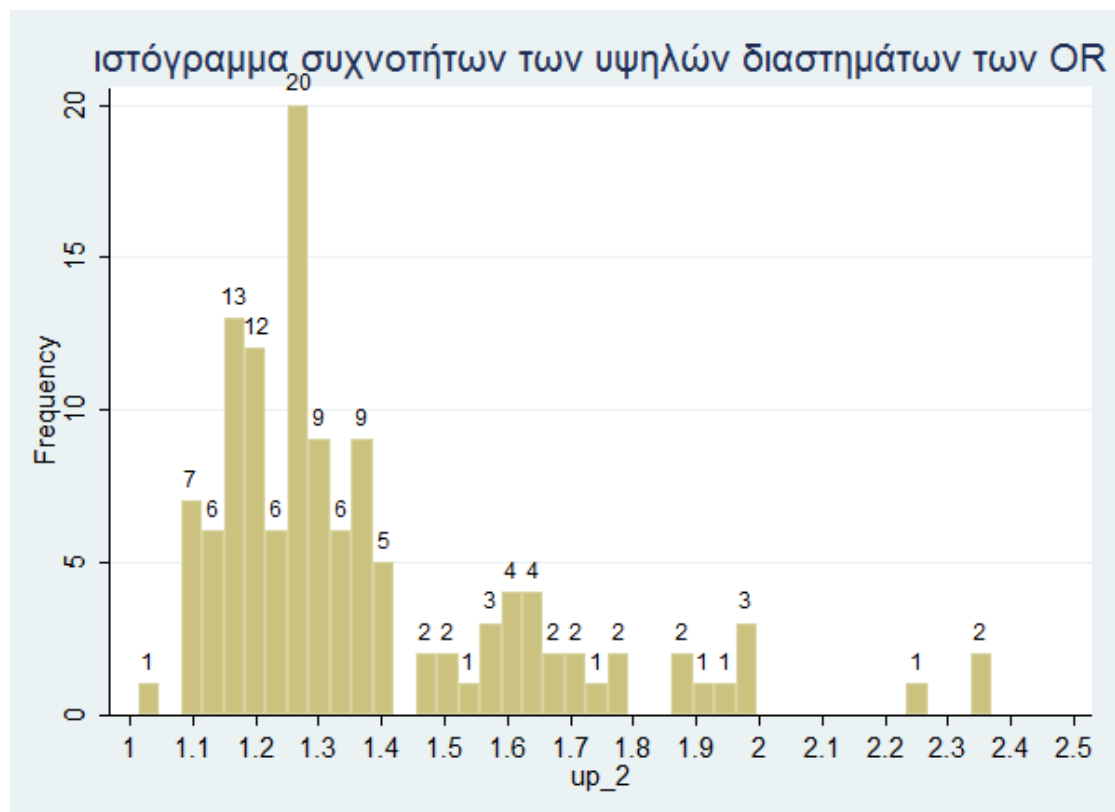
Εικόνα 6.31: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR για το έμφραγμα του μυοκαρδίου, ανεξαρτήτως φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας με όλες τις τιμές



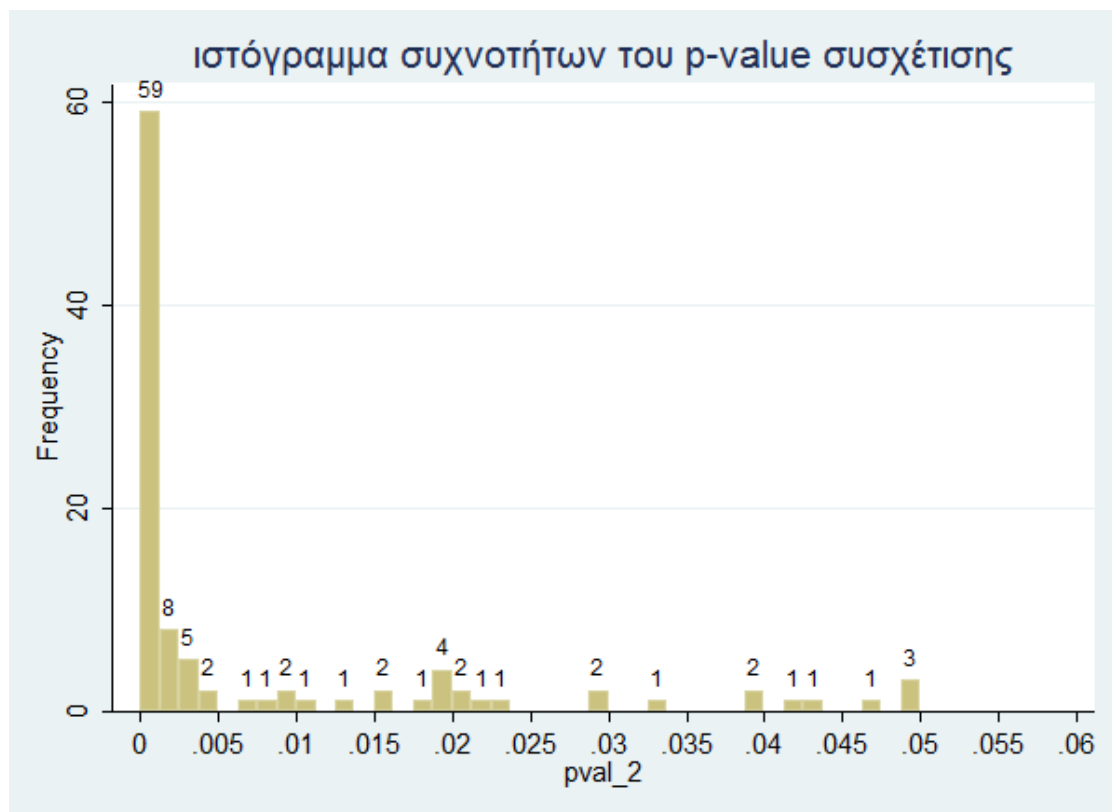
Εικόνα 6.32: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με όλες τις τιμές για το έμφραγμα του μυοκαρδίου ανεξαρτήτως φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



Εικόνα 6.33: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με όλες τις τιμές για το έμφραγμα του μυοκαρδίου ανεξαρτήτως φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



Εικόνα 6.34: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των OR με μέγιστη τιμή 2,5 για το έμφραγμα του μυοκαρδίου ανεξαρτήτως φυλής και μοντέλου κληρονομικότητας



Εικόνα 6.35: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του p-value συσχέτισης για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



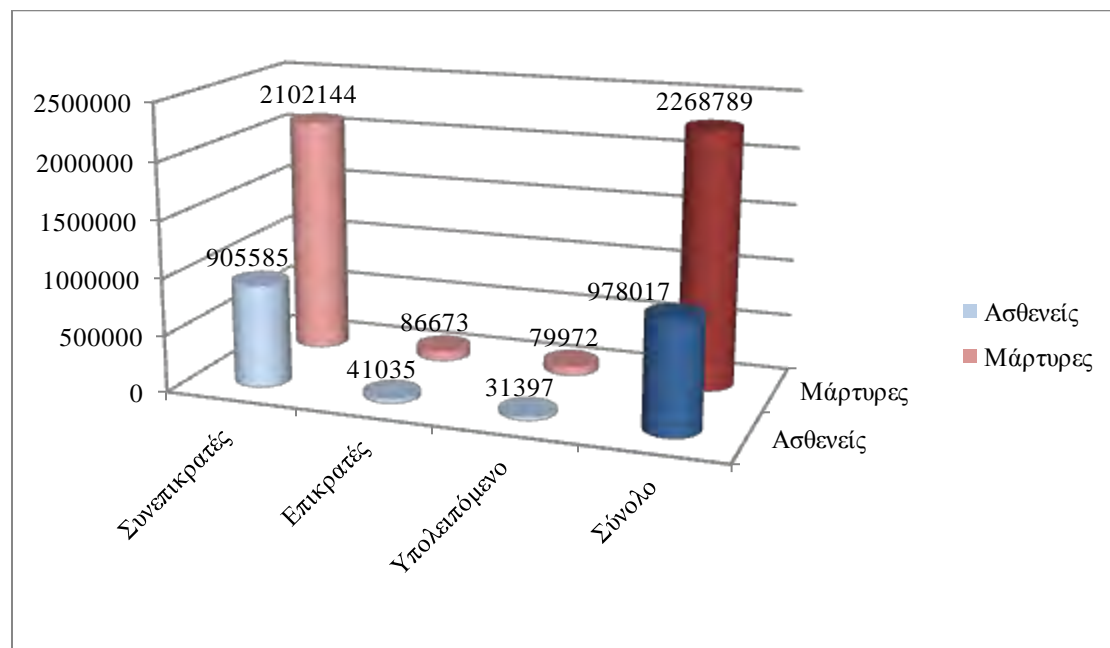
Εικόνα 6.36: Ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

Πίνακας 6.14: Αριθμός εγγραφών για το κάθε μοντέλο που έδινε OR στα παρακάτω διαστήματα που προκύπτουν από τα κριτήρια Venice [74, 79] για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

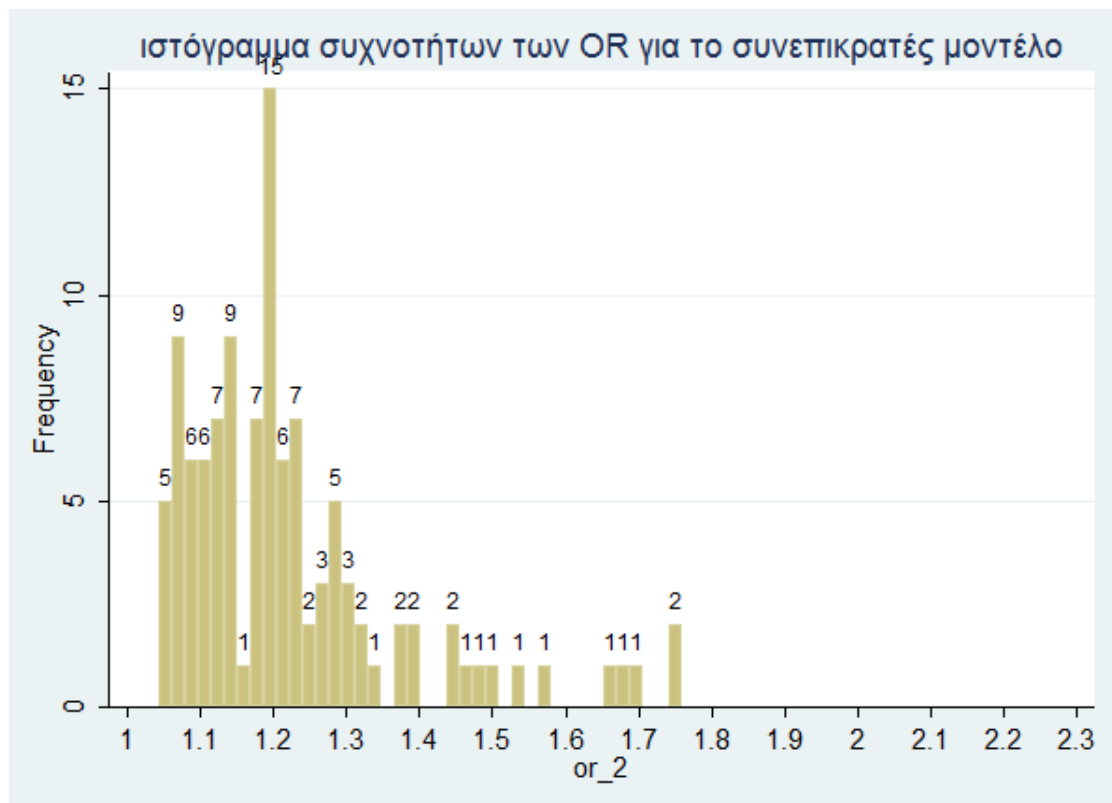
	OR<1,15	1,15<=OR<=1,8	OR>1,8
Συνεπικρατές	42	68	
Επικρατές	3	10	
Υπολειπόμενο	1	5	1

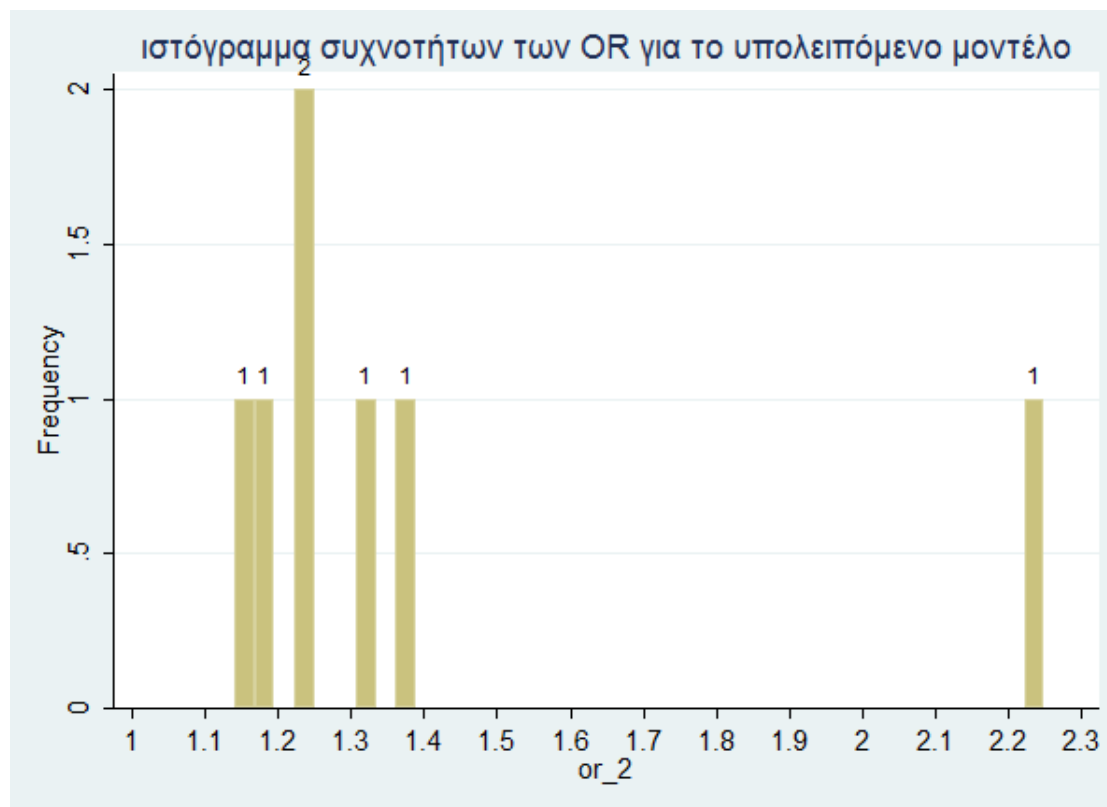


Εικόνα 6.37: Ταξινόμηση μελετών σύμφωνα με το μοντέλο κληρονομικότητας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

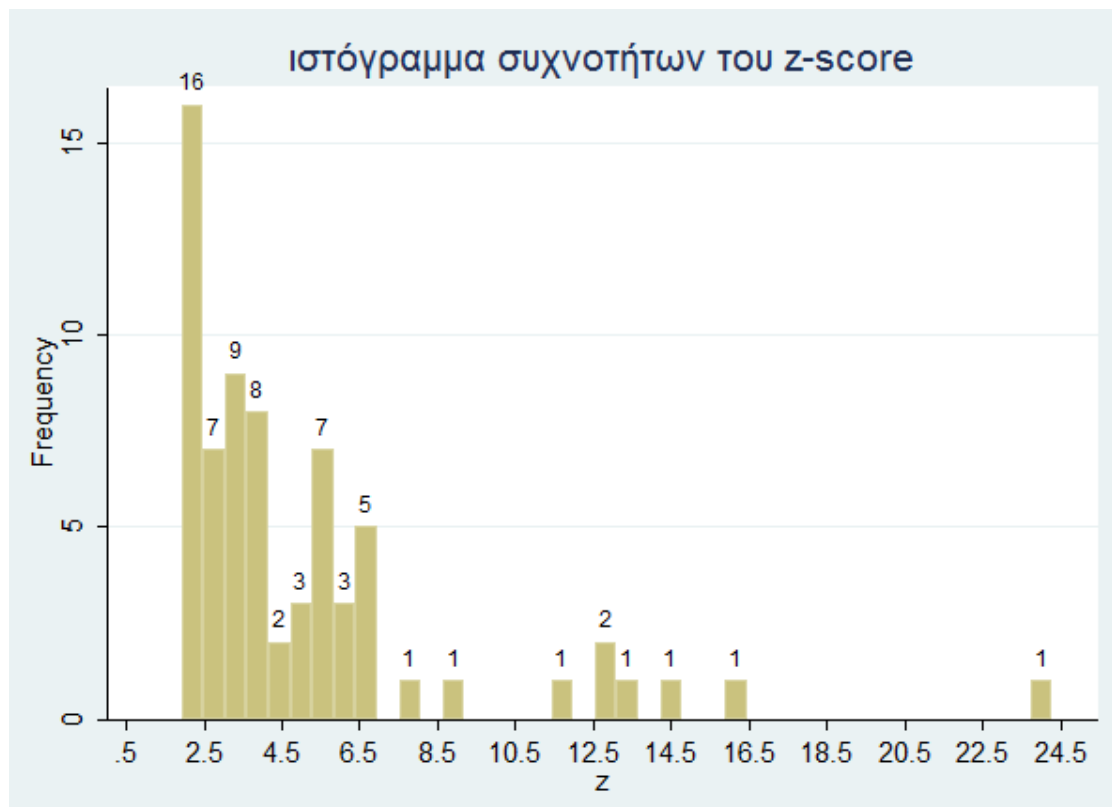


Εικόνα 6.38: Ταξινόμηση των ασθενών και των μαρτύρων με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας για το έμφραγμα του μυοκαρδίου

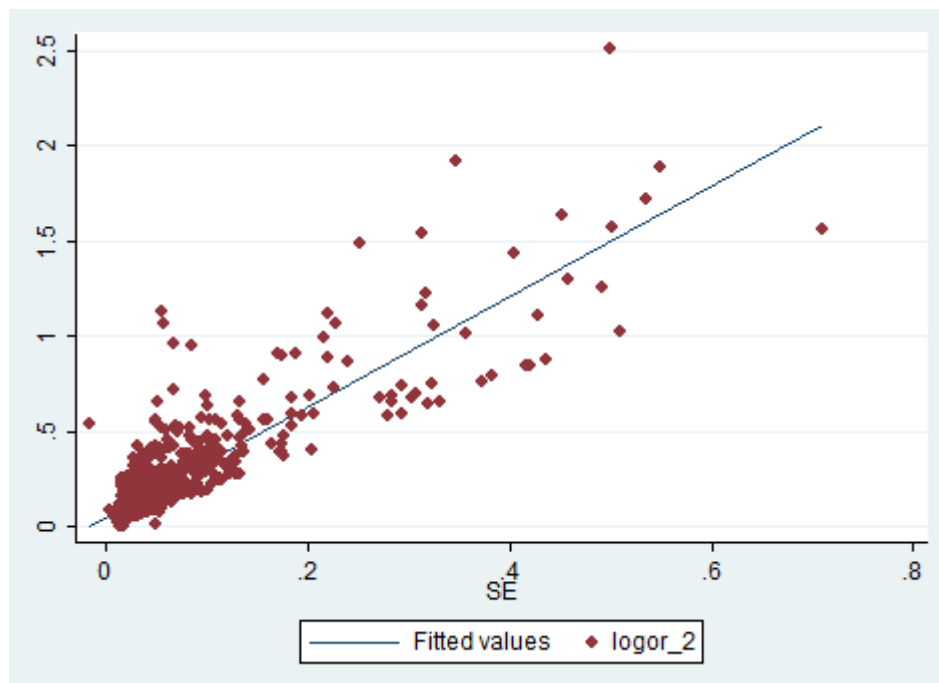




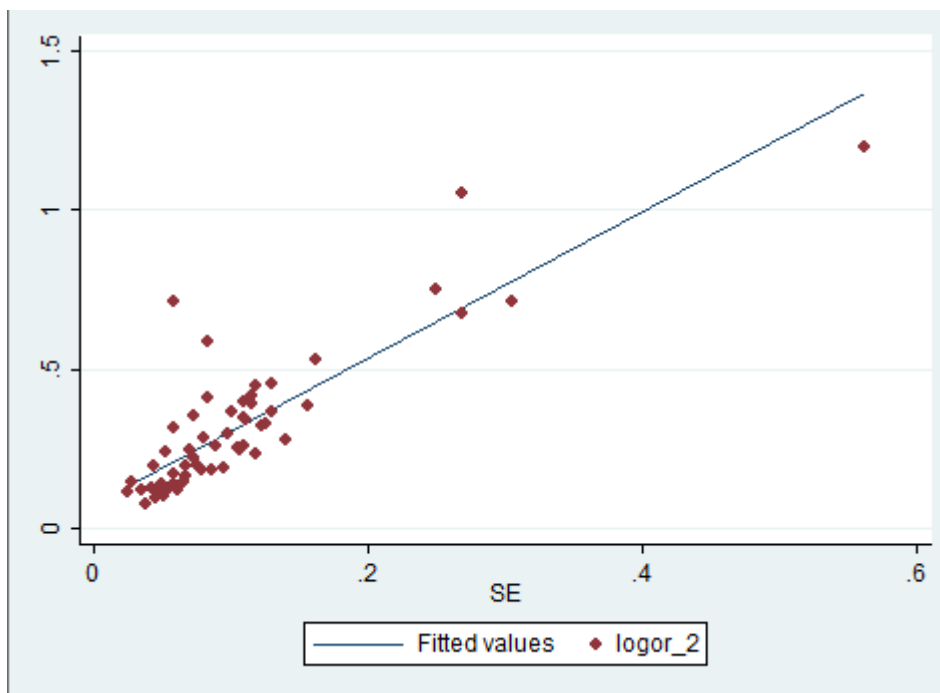
Εικόνα 6.41: Ιστόγραμμα συχνοτήτων των OR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



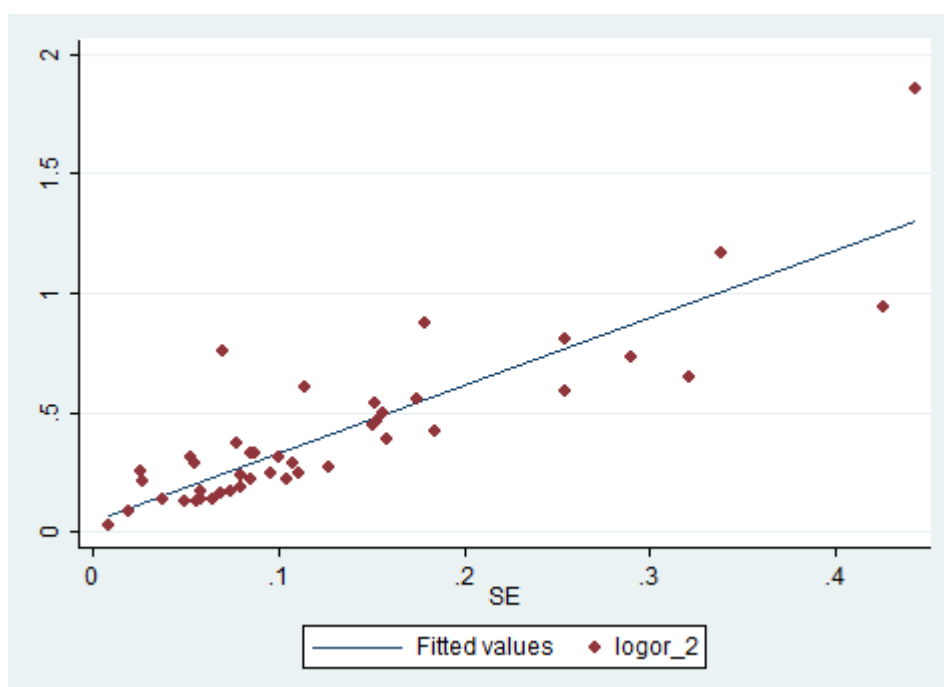
Εικόνα 6.42: Ιστόγραμμα συχνοτήτων του z-score των στατιστικά πιο σημαντικών πολυμορφισμών του κάθε γονιδίου για το έμφραγμα του μυοκαρδίου



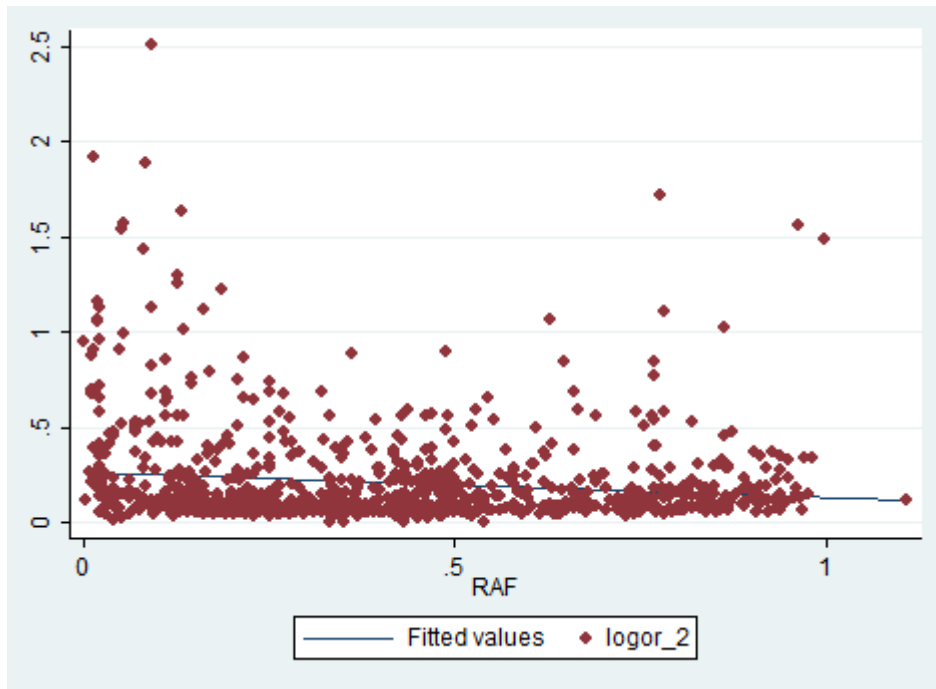
Εικόνα 6.43: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο του OR για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



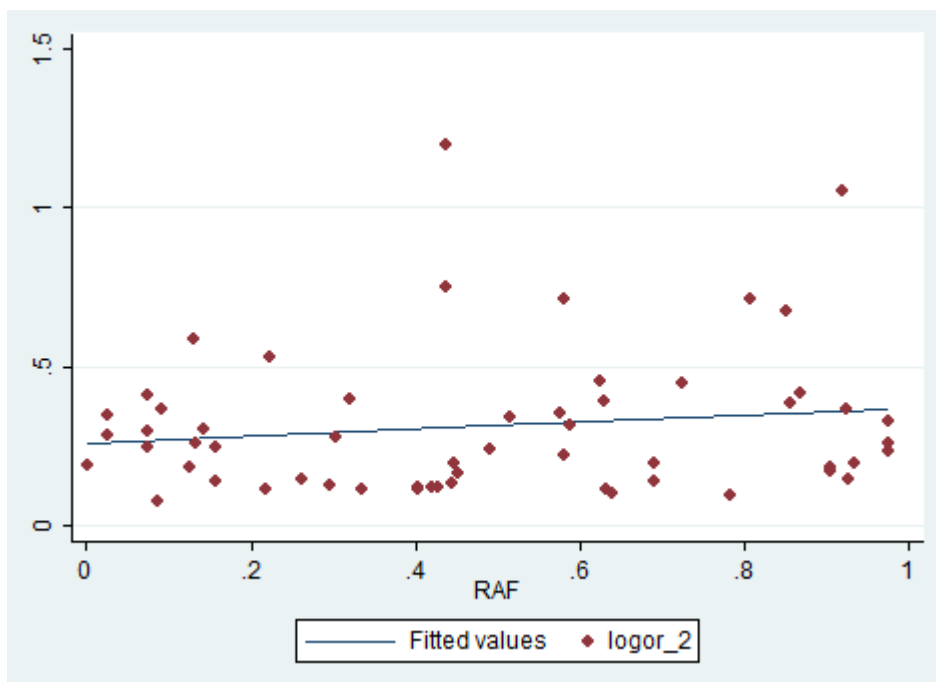
Εικόνα 6.44: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο του OR για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



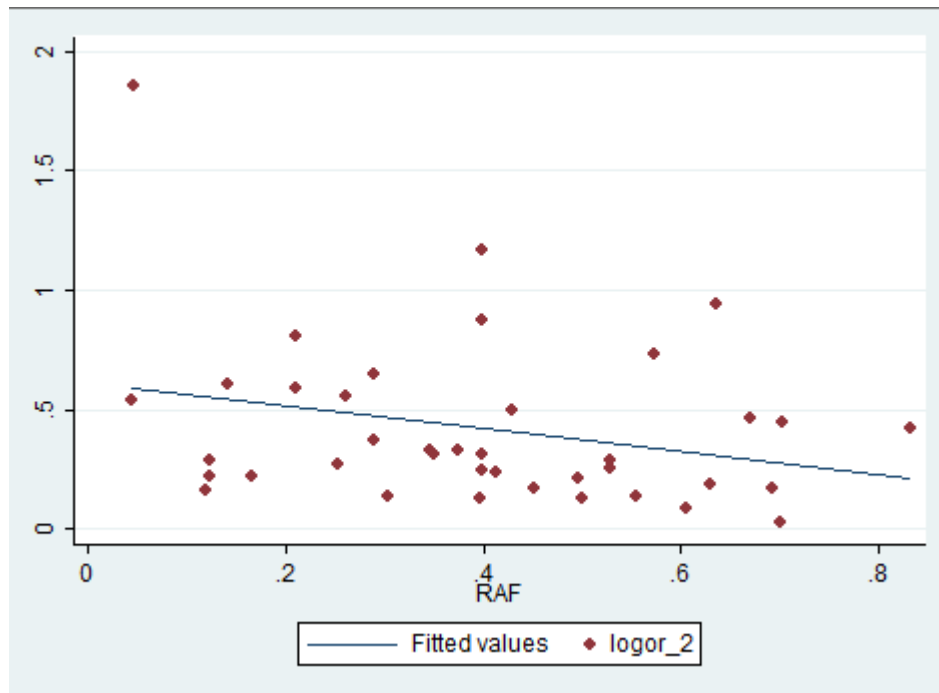
Εικόνα 6.45: Scatter Plot του SE με τον λογάριθμο του OR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.46: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο του OR για το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.47: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο του OR για το επικρατές μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου



Εικόνα 6.48: Scatter Plot του RAF με τον λογάριθμο του OR για το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας στο έμφραγμα του μυοκαρδίου